

Aus der Klinik für Psychiatrie
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Protonen-Magnet-Resonanz-Spektroskopie
(^1H -MRS) mit 3,0 Tesla zur Erfassung
cerebraler Metabolite im Frontalhirn
depressiver Patienten unter Plazebo-
kontrollierter Inositolgabe im Vergleich zu
gesunden Probanden

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Lutz Reinfried
aus Freiberg in Sachsen

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. A. Heinz
2. Priv.-Doz. Dr. K.-T. Hoffmann
3. Prof. Dr. O. Bodamer

Datum der Promotion: 24. März 2006

A Inhaltsverzeichnis

B	Kurzfassung	vii
C	Abstract	ix
1	Einleitung	1
2	Der Forschungsstand	2
2.1	Magnetresonanz-Spektroskopie	2
2.1.1	Magnetische Kernspin-Resonanz – das physikalische Prinzip	2
2.1.2	Chemical Shift	7
2.1.3	Freier Induktionsabfall	8
2.1.4	Fourier-Transformation und Quantifizierungstechniken	9
2.1.5	Wasserunterdrückung und räumliche Auflösung	10
2.1.6	Signal-Rausch-Verhältnis und Linienbreite	11
2.2	Mittels ¹ H-MRS quantifizierte Substanzen und ihre Variabilität im Rahmen affektiver Störungen	12
2.2.1	Cholin	12
a)	Biochemie und Physiologie	12
b)	¹ H-MRS-Befunde bei affektiven Störungen	14
2.2.2	Creatin	15
a)	Biochemie und Physiologie	15
b)	¹ H-MRS-Befunde bei affektiven Störungen	17
2.2.3	myo-Inositol und scyllo-Inositol	18
a)	Biochemie und Physiologie	18
b)	¹ H-MRS-Befunde bei affektiven Störungen	20
2.2.4	N-Acetyl-Aspartat	21
a)	Biochemie und Physiologie	21
b)	¹ H-MRS-Befunde bei affektiven Störungen	22
3	Aufgabenstellung	23
4	Methodik	23
4.1	Patienten und Probanden	23
4.2	Studiendesign	24
4.3	¹ H-MRS-Messung, Voxelplatzierung	26
4.4	Statistik	29
4.4.1	Fallzahlberechnung	29
4.4.2	Statistische Analyse	30
5	Ergebnisse	31

5. 1	Baseline-Daten.	31
5. 1. 1	Patienten- und Probandenbeschreibung	31
5. 1. 2	1H-MRS-Untersuchung	35
a)	Fallzahlen zur statistischen Analyse	35
b)	Absolutquantifikation von Cholin	36
c)	Absolutquantifikation von Creatin.	37
d)	Absolutquantifikation von myo-Inositol	39
e)	Absolutquantifikation von N-Acetyl-Aspartat.	40
f)	Relativquantifikation anhand der tCr-Peaks	42
5. 2	Nach-Therapie-Daten.	43
5. 2. 1	Patientenbeschreibung	43
a)	Klinischer Verlauf	43
b)	Inositol-Supplementation gegen Plazebo.	45
5. 2. 2	1H-MRS-Untersuchung	48
a)	Fallzahlen zur statistischen Analyse	48
b)	Absolutquantifikation von Cholin	50
	Analyse der Gesamtgruppe	50
	Analyse der Diagnose-Subgruppen F32 und F33	51
	Analyse der Subgruppen Inositol und Plazebo	52
	Analyse der Subgruppen Responder und Non-Responder	53
c)	Absolutquantifikation von Creatin.	53
	Analyse der Gesamtgruppe	53
	Analyse der Diagnose-Subgruppen F32 und F33	55
	Analyse der Subgruppen Inositol und Plazebo	56
	Analyse der Subgruppen Responder und Non-Responder	57
d)	Absolutquantifikation von myo-Inositol	59
	Analyse der Gesamtgruppe	59
	Analyse der Diagnose-Subgruppen F32 und F33	59
	Analyse der Subgruppen Inositol und Plazebo	60
	Analyse der Subgruppen Responder und Non-Responder	61
e)	Absolutquantifikation von N-Acetyl-Aspartat.	63
	Analyse der Gesamtgruppe	63
	Analyse der Diagnose-Subgruppen F32 und F33	63
	Analyse der Subgruppen Inositol und Plazebo	64
	Analyse der Subgruppen Responder und Non-Responder	65
f)	Relativquantifikation anhand der tCr-Peaks	66
g)	Korrelationen zwischen HAMD-, SDS-Gesamtscores, Alter, Krankheitsdauer und Metabolitenkonzentrationen für die Gesamtgruppe der Patienten	68
6	Diskussion	68
6. 1	Hypothesenauswertung	68
6. 1. 1	Hypothese 1	68
6. 1. 2	Hypothese 2	69
6. 1. 3	Hypothese 3	70
6. 2	Ergebnisse abseits der Ausgangshypothesen.	71

6. 2. 1	Creatin-Resultate	71
a)	Analyse und Literaturvergleich	71
b)	Erklärungsmodelle	74
	Untersuchungsbedingte Einflussgrößen bei der ^1H -MRS	74
	Ergebnisse aus anderen Untersuchungsverfahren	75
	Effekte eines tCr-Konzentrationsanstiegs	76
	Regulation der intracerebralen tCr-Konzentration	78
6. 2. 2	Resultate bei übrigen Metaboliten	81
6. 2. 3	Korrelationsanalysen	81
7	Zusammenfassung und Ausblick	82
I	Danksagung	a
II	Abkürzungsverzeichnis	c
IV	Abbildungsverzeichnis	f
V	Tabellenverzeichnis	h
VI	Literaturverzeichnis	i
VII	Selbständigkeitserklärung	x
VIII	Lebenslauf	y

B Kurzfassung

ZIELE: Mittels absolutquantifizierender Protonen-Magnet-Resonanz-Spektroskopie (^1H -MRS) wollten wir das Ergebnis einer Vorstudie bestätigen, die im rechten Frontallappen einen reduzierten Quotienten der Metabolite *myo*-Inositol/Gesamtcreatin (mI/tCr) bei Depressiven fand. Darüber hinaus testeten wir den antidepressiven Effekt von Inositol als Add-on-Therapie. Neben den Konzentrationen (mmol/kg ww) von mI wurden auch jene von Cholin (Cho), tCr (= Creatin + Phosphocreatin) und N-Acetyl-Aspartat (NAA) im Frontalhirn gemessen.

METHODIK: Wir untersuchten Einzelvoxel ($2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$) in der weißen Substanz der rechten und linken Präfrontalregion mit Hilfe eines 3-Tesla Bruker Medspec Systems (STEAM Sequenz, TR/TE/TM = 6000/20/30 ms). Die einzelnen Metabolite wurden anhand des cerebralen Wassers als internem Standard quantifiziert (nach dem LCModell). Zur Eingangsuntersuchung („Baseline“) wurden 24 unmedizierte Patienten mit unipolaren depressiven Episoden (14 Frauen, 10 Männer; mittleres Alter 37 ± 12 Jahre; zwölf Patienten mit erster Episode – ICD-10 F32; zwölf Patienten mit rezidivierender Depression – ICD-10 F33) mit 24 alters- und geschlechtsgematchten gesunden Kontrollen verglichen. In doppelblindem, Plazebo-kontrollierten Parallelgruppen-Design erhielten die Patienten täglich 18 Gramm Inositol (Fallzahl $n_{\text{Inositol}} = 10$) oder Plazebo ($n_{\text{Plazebo}} = 10$) als Add-on-Therapie zur antidepressiven Medikation mit Citalopram. Nach vier Wochen analysierten wir klinische und metabolische Veränderungen bei 20 Patienten.

ERGEBNISSE: An der Baseline unterschied sich die mI-Konzentration der Patienten nicht von jenen der Kontrollen. Gleiches galt für die Metabolite Cho und NAA. Darüber hinaus fanden sich zwischen Inositol- und Plazebo-Gruppe weder signifikante Unterschiede hinsichtlich klinischer Besserung (Differenzen in der Hamilton Depression Scale (HAMD)) noch bezüglich des präfrontalen mI nach der Therapie. Überraschenderweise zeigten die depressiven Patienten an der Baseline gegenüber den Kontrollen signifikant höhere tCr-Konzentrationen links ($5,57 \pm 0,96$ vs. $4,87 \pm 0,63$; + 15 %, $p < 0,01$) und rechts präfrontal ($5,29 \pm 0,92$ vs. $4,46 \pm 0,41$; + 17 %, $p < 0,01$). Unter der vierwöchigen Therapie sank der HAMD-Gesamtscore von anfänglich 25 ± 5 auf 14 ± 9 ($n = 20$). Nach der Behandlung ergab sich gegenüber der Baseline eine Reduktion der tCr-Konzentration links- (Tag 28: $5,05 \pm 1,16$; – 12 %, $p = 0,08$) und rechtsfrontal (Tag 28: $4,61 \pm 1,07$; – 9 %, $p = 0,09$). Die tCr-Konzentrationen der Patienten am Tag 28 unterschieden sich nicht mehr von jenen der Kontrollen. Zehn Patienten wurden als Responder angesehen (HAMD am Tag 28: 6 ± 4). Subgruppenanalysen zeigten, dass die initiale

tCr-Erhöhung insbesondere bei Patienten mit einer ersten depressiven Episode im Studienverlauf abfiel. Darüber hinaus wiesen auch spätere Therapieresponder diesen Konzentrationsabfall tendenziell auf.

ZUSAMMENFASSUNG: Wir zeigten eine reversible Steigerung der tCr-Konzentration der Patienten im Vergleich zu Kontrollen, die auf Veränderungen des Creatin-Transports oder der ATP-Synthese bei unmedizierter unipolarer Depression hinweisen könnte.

SCHLAGWORTE: Protonen-Magnet-Resonanz-Spektroskopie, ¹H-MRS, unipolare Depression, myo-Inositol, mI, Creatin, Cr, N-Acetyl-Aspartat, NAA, Cholin, Cho

C Abstract

OBJECTIVES: By means of proton magnetic resonance spectroscopy (^1H -MRS) with absolute quantification we wanted to confirm our previous finding of decreased ratios of the metabolites *myo*-Inositol/total creatine (mI/tCr) in the right frontal brain of depressives. Moreover, we tested the antidepressive effect of oral Inositol ingestion as add-on-therapy. We measured concentrations (mmol/kg ww) of mI, tCr (= Creatine + Phosphocreatine), Choline (Cho) and N-Acetyl-Aspartate (NAA) in the frontal brain.

METHODS: Single voxels ($2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$) in the white matter of the left and right prefrontal region were examined in a three Tesla Bruker Medspec System (STEAM sequence, TR/TE/TM = 6000/20/30 ms). Metabolites were quantified using the LCModel. At baseline, 24 drug-free patients with unipolar depressive episodes (14 females, 10 males; mean age 37 ± 12 years; twelve patients with their first episode – ICD-10 F32; twelve patients with recurrent depression – ICD-10 F33) were compared to 24 age and sex matched healthy controls. In a double blind, placebo controlled parallel-group design patients received daily 18 grams Inositol ($n_{\text{Inositol}}=10$) or placebo ($n_{\text{Placebo}}=10$) as an add on therapy to the antidepressive medication with Citalopram. After four weeks clinical and metabolic changes were analysed in 20 patients.

RESULTS: At baseline, mI concentrations showed no significant differences between patients and controls. The same was true for Cho and NAA. The treatment with Inositol did not result in any significant differences to the treatment with placebo concerning clinical improvement (differences of Hamilton Depression Scale (HAMD)) nor cerebral mI concentrations. Surprisingly the patients showed significant higher tCr concentrations in the left (5.57 ± 0.96 vs. 4.87 ± 0.63 ; + 15 %, $p < 0.01$) as well as in the right prefrontal region (5.29 ± 0.92 vs. 4.46 ± 0.41 ; + 17 %, $p < 0.01$) compared to controls. The HAMD total score decreased from 25 ± 5 to 14 ± 9 ($n = 20$). The treatment caused a trend towards a decrease of tCr in the left (day 28: 5.05 ± 1.16 ; – 12 %, $p = 0.08$) and in the right frontal hemisphere (day 28: 4.61 ± 1.07 ; – 9 %, $p = 0.09$) compared to baseline. The differences between the patients' tCr at day 28 and the tCr of controls was no more significant. Ten patients were regarded as responders (HAMD at day 28: 6 ± 4). Subgroup analyses showed that the initial high tCr concentration decreased during the study predominantly in patients with a first depressive episode. Responders also showed a reduction of tCr concentration during the treatment course.

CONCLUSION: We have found a state dependent increase of tCr concentration indicating bifrontal deviations in Creatine transport or ATP synthesis in drug free unipolar depressives.

KEYWORDS: proton magnetic resonance spectroscopy, ^1H -MRS, unipolar depression, Creatine, N-Acetyl-Aspartate, NAA, myo-Inositol, mI

1 Einleitung

Die Magnet-Resonanz-Spektroskopie (MRS) ist ein nichtinvasives Analyseverfahren, das nebenwirkungsfrei und unbelastend für den Untersuchten Einblicke in intrazelluläre metabolische Vorgänge gewährt. An der Medizinischen Universität Wien bietet das Kompetenzzentrum Hochfeld-MR am Institut für Medizinische Physik bzw. an der Universitätsklinik für Radiodiagnostik die Möglichkeit, Protonen-MRS (^1H -MRS) mit Hilfe eines 3,0-Tesla-Gerätes durchzuführen. Eine schon seit langem bestehende Kooperation zwischen Dr. Richard Frey¹, Professor Dr. Ewald Moser² und Dr. Stefan Gruber² sowie die finanzielle Unterstützung durch die Österreichische Nationalbank haben das vorliegende Projekt ermöglicht.

Der einleitende Abschnitt der Arbeit beleuchtet zunächst die Grundlagen der MRS, insbesondere der ^1H -MRS. In diesem sehr technischen Abschnitt werden, anders als in medizinischen Publikationen üblich, bei Quellverweisen exakte Seitenzahlen angegeben. Danach werden die mit Hilfe der ^1H -MRS messbaren Metabolite vorgestellt und der aktuelle Wissensstand über Konzentrationsänderungen dieser Substanzen, die in Studien an Patienten mit affektiven Störungen beobachtet wurden, zusammengefasst. Aus dieser Darstellung leiten sich die Aufgabenstellung und die Arbeitshypothesen der vorzustellenden Untersuchung ab, welche die metabolischen und psychosymptomatischen Effekte einer Inositol-Therapie in doppelblindem, Plazebo-kontrolliertem Parallelgruppen-Design an 24 depressiven Patienten gegenüber alters- und geschlechtsgematchten gesunden Kontrollpersonen untersuchte.

Der Hauptteil der Arbeit stellt die Methodik vor und erläutert im Anschluss die Ergebnisse der durchgeführten Studie. Dabei werden die Daten aus psychiatrischen Untersuchungen und die Messwerte der ^1H -MRS einer Gesamtanalyse wie auch geeigneten Subgruppenanalysen unterzogen. Die Ergebnisse werden anschließend ausführlich diskutiert und mit der aktuellen Fachliteratur abgeglichen.

Folgende Software wurde für die Abfassung dieser Arbeit genutzt: Adobe Framemaker V7.0, Adobe Illustrator CS V11.0, Adobe Photoshop CS V8.0, SPSS für Windows V11.5, Microsoft Excel 2003 V11.5.1, ChemSketch 5.0, Maxon Cinema4D R8. Die Lizenzierung der Software erfolgte über die Medizinische Universität Wien.

Zur einfacheren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit zur Beschreibung von Personengruppen die männliche Form gewählt, z. B. „Patienten“ anstelle von „Patientinnen und Patienten“.

1. Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie der Universitätsklinik für Psychiatrie der Medizinischen Universität Wien.
2. Institut für Medizinische Physik der Medizinischen Universität Wien.

2 Der Forschungsstand

2. 1 Magnetresonanz-Spektroskopie

2. 1. 1 Magnetische Kernspin-Resonanz – das physikalische Prinzip

Eine vielversprechende Messmethode, den Stoffwechselvorgängen im Gehirn in vivo auf nicht invasive Weise nachzuspüren, ist die nukleare Magnet-Resonanz-Spektroskopie (MRS). Die ersten erfolgreichen Experimente zur magnetischen Kernspin-Resonanz unternahmen in den vierziger Jahren des letzten Jahrhunderts Purcell, Torrey und Pound ([Purcell 1946](#)), sowie die Forschergruppe Bloch, Hansen und Packard ([Bloch 1946](#)). Schon sechs Jahre nach der Veröffentlichung der Experimente erhielten Felix Bloch und Edward Mills Purcell für ihre Forschungen den Nobelpreis für Physik.³

Der Grundgedanke der Magnetresonanz liegt in der magnetischen Eigenschaft von Atomkernen. Jeder Kern mit ungerader Protonen- oder Neutronenzahl hat aufgrund seiner asymmetrischen Ladungsverteilung einen Drehimpuls oder Spin I bzw. ein magnetisches Dipolmoment μ .

$$\mu = \gamma h I \quad \text{Gl. 2-1}$$

γ kernspezifisches gyromagnetisches Verhältnis (vgl. Tabelle 2-1)

h Plancksche Konstante = $2\pi 1,055 \cdot 10^{-34} \text{ Vs}^2$

Der Spin bzw. die Spinquantenzahl I ist dabei eine Pseudo-Ganzzahl, die nur einen bestimmten Wertebereich annehmen kann und die Vektorsumme aller Neutronen- und Protonendrehimpulse darstellt, die im Kern vorhanden sind. I ist kernspezifisch, wie Tabelle 2-1 zeigt. Ohne äußeres Magnetfeld ist die Ausrichtung der Spins und somit auch des „Privatmagnetfeldes“ μ vollkommen ungerichtet.

Wird allerdings ein äußeres, statisches Magnetfeld B in Richtung z – also Feldstärke B_z angelegt – so richten sich alle Spins im Magnetfeld aus. Dabei kann die Projektionsrichtung der Spins gemäß den Gesetzen der Quantenmechanik nur $2I + 1$ Werte annehmen. Diese Projektionsrichtung wird als magnetische Quantenzahl m bezeichnet und findet sich beispielhaft für einige Kerne in Tabelle 2-1 angeführt. Die Protonen bei der ^1H -MRS haben bei einer Spinquantenzahl $I = \frac{1}{2}$ zwei mögliche Projektionsrichtungen m , d. h. sie können sich parallel oder antiparallel zur Magnetfeldrichtung z orientieren.⁴ Dabei rotieren die Spins in einem konstanten Winkel θ um die Magnetfeldachse, der sich nach Gleichung 2-2 berechnen lässt.

3. <http://www.nobel.se/physics/laureates/1952/index.html>.

4. Vgl. dazu auch Abbildung 2-1 und 2-2.

Tabelle 2-1: Spinquantenzahlen, magnetische Quantenzahlen und gyromagnetische Verhältniszahlen für ausgewählte Kerne^a

Kern	¹ H	² H	¹³ C	¹⁴ N	¹⁹ F	²³ Na	³¹ P	³⁹ K
Spinquanten- zahl <i>I</i>	$\frac{1}{2}$	1	$\frac{1}{2}$	1	$\frac{1}{2}$	$\frac{3}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{3}{2}$
magnetische Quantenzahlen <i>m</i>	$\pm\frac{1}{2}$	0, ± 1	$\pm\frac{1}{2}$	0, ± 1	$\pm\frac{1}{2}$	$\pm\frac{1}{2}, \pm\frac{3}{2}$	$\pm\frac{1}{2}$	$\pm\frac{1}{2}, \pm\frac{3}{2}$
gyromagnetisches Ver- hältnis $\gamma/2\pi$ in MHz/T	42,58	6,53	10,71	3,08	40,06	11,26	17,24	1,99

a. Nach [Derbyshire 1992](#), S. 4 und [Krestel 1990](#), S. 143.

$$\cos \theta = \frac{m}{\sqrt{I \cdot (I + 1)}} \quad \text{Gl. 2-2}$$

Die Frequenz dieser Rotation wird als Larmor-Frequenz ω_L oder Resonanzfrequenz bezeichnet und ist kernspezifisch – in die Formel fließt das gyromagnetische Verhältnis γ ein:

$$\omega_L = \frac{\gamma}{2\pi} B_z \quad \text{Gl. 2-3}$$

Die Spin-Ausrichtungen entsprechen unterschiedlichen Energieniveaus. Zwischen zwei Spin-Zuständen – bei ¹H parallel oder antiparallel – liegt die Energiedifferenz ΔE , die von der magnetischen Quantenzahl und der Stärke des äußeren Magnetfeldes B_z abhängt. Für Wasserstoffkerne gilt dabei:

$$\Delta E = E_{m=1} - E_{m=-1} = \frac{\gamma h}{2\pi} B_z \quad \text{Gl. 2-4}$$

γ gyromagnetisches Verhältnis (vgl. Tabelle 2-1)

h Plancksche Konstante = $2\pi \cdot 1,055 \cdot 10^{-34} \text{ Js}^2$

Bei einer Feldstärke B_z von drei Tesla⁵ ergibt sich nach dieser Rechnung ein ΔE für einen Wasserstoffkern von $8,5 \cdot 10^{-26} \text{ J}$. Abbildung 2-1 zeigt die möglichen Projektionsausrichtungen *m* und den Energieunterschied zwischen den zwei *m* für $I = \frac{1}{2}$ noch einmal grafisch.

5. Vgl. Kapitel „4. 3 1H-MRS-Messung, Voxelplatzierung“ ab Seite 26.

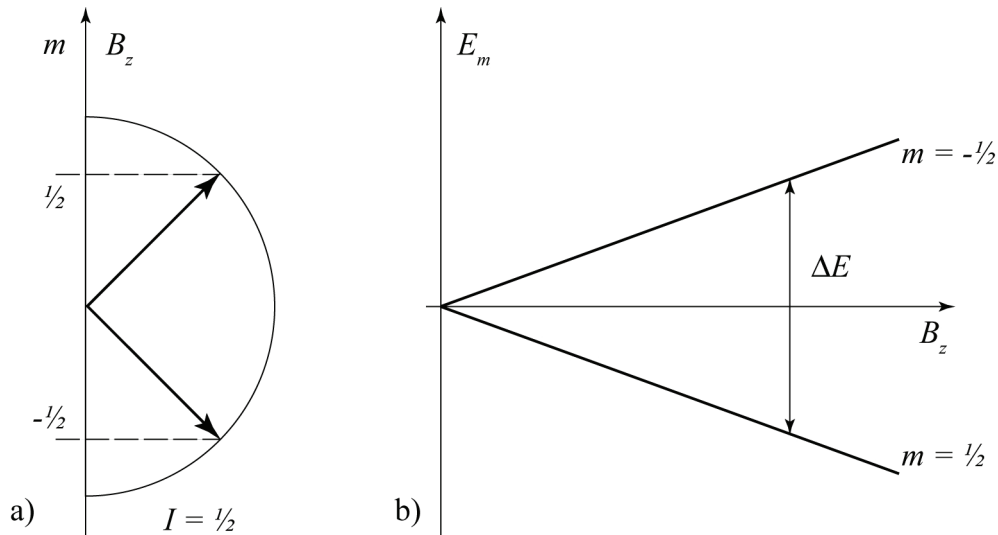


Abb. 2-1: a) Für ^1H , ^{13}C , ^{19}F und ^{31}P beträgt $I = 1/2$, somit kann die magnetische Quantenzahl m nur die Werte $+1/2$ und $-1/2$ annehmen.
 b) Die für eine Achsenänderung des Spins notwendige bzw. frei werdende Energie ΔE hängt vom Magnetfeld und der betrachteten Kernart ab (nach Krestel 1990, S. 139)

Bei konstantem äußeren Magnetfeld und einer Temperatur T stellt sich ein Gleichgewicht ein, bei dem die möglichen Spinkonfigurationen nach einer Boltzmann-Verteilung besetzt sind. Bei einem Spinsystem mit $I = 1/2$ errechnet sich das Verhältnis zwischen parallel und antiparallel ausgerichteten Spins nach folgender Formel:

$$\frac{N_{\text{antiparallel}}}{N_{\text{parallel}}} = e^{\angle \frac{\Delta E}{kT}} = e^{\angle \frac{\gamma h B_z}{2\pi k I}} \quad \text{Gl. 2-5}$$

γ gyromagnetisches Verhältnis (vgl. Tabelle 2-1)

h Plancksche Konstante $= 2\pi 1,055 \cdot 10^{-34} \text{ Vs}^2$

k Boltzmann-Konstante $= 1,38 \cdot 10^{-23} \text{ Vs/K}$

Aus Gleichung 2-5 wird ersichtlich, dass die Temperatur einen erheblichen Einfluss ausübt, so dass trotz hoher Feldstärken der Quotient sehr ausgeglichen bleibt. Bei Körpertemperatur $T = 310 \text{ K}$ und einer Feldstärke B_z von drei Tesla ergibt sich für ^1H ein $N_{\text{parallel}}/N_{\text{antiparallel}}$ von rund 1,00002, das heißt auf 50001 parallel ausgerichtete Kernspins kommen 50000 antiparallel ausgerichtete Spins. Dieses geringe Ungleichgewicht der Spinausrichtung bewirkt schließlich die makroskopische Magnetisierung des Spinensembles, wie Abbildung 2-2 veranschaulicht. Dadurch erklärt sich auch die beschränkte Sensitivität des Verfahrens.

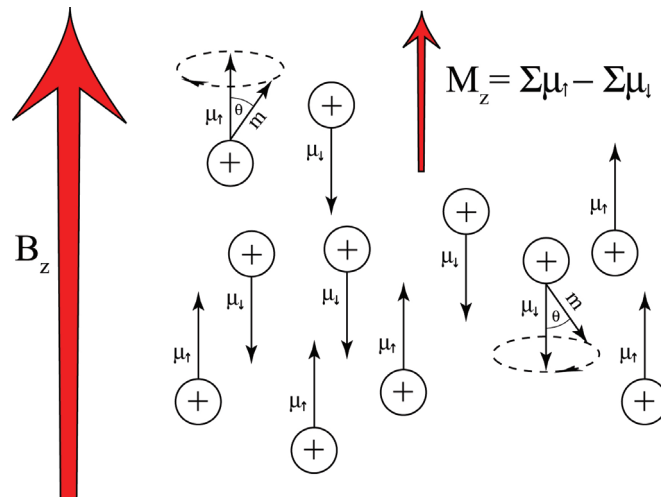


Abb. 2-2: Makroskopische Magnetisierung M_z eines Spinensembles bei angelegtem äußeren Magnetfeld B_z (m = magnetische Quantenzahl, θ = Spin-Rotatopswinkel, μ = magnetisches Dipolmoment, nach Cady 1990, S. 2)

Die makroskopische Magnetisierung M_z des zu untersuchenden Stoffes wird um so stärker, je mehr Kernspins das Ausrichtungsgleichgewicht verlassen, d. h. je mehr Spins keinen entgegengesetzt ausgerichteten zweiten Spin-Partner haben, wobei gilt $M_z = \Delta n \cdot \mu$, wobei μ das magnetische Dipolelement ist. Die magnetische Energie ist viel geringer als die thermische Energie ($E = kT$ bei $T = 310$ K Körpertemperatur), so dass die Gleichung 2-5 in Abhängigkeit von der Spinquantenzahl I und der Kernanzahl N linearisiert werden kann (Krestel 1990, S. 141):

$$M_z = \frac{NI(I+1)\gamma^2 h^2 B_z}{3kT} \quad \text{Gl. 2-6}$$

γ gyromagnetisches Verhältnis (vgl. Tabelle 2-1)

h Plancksche Konstante = $2\pi \cdot 1,055 \cdot 10^{-34} \text{ Ws}^2$

k Boltzmann-Konstante = $1,38 \cdot 10^{-23} \text{ Ws/K}$

Das resultierende makroskopische Magnetfeld richtet sich zunächst parallel – in Richtung z – zum äußeren Magnetfeld B_z aus. B_z ermöglicht die Grundmagnetisierung der zu untersuchenden Substanz. Die Energie dieser Magnetisierung ist allerdings sehr gering.

Ein zweites äußeres, aber jetzt dynamisches Magnetfeld B_1 ist in der Lage, die makroskopische Magnetisierung aus der parallelen Achse, der Gittermagnetisierung, zu kippen. Das Phänomen lässt sich mit dem mechanischen Modell eines Kreisels beschreiben, der sich zunächst nur in senkrechter Achse dreht und durch einen orthogonalen Impuls um die Senkrechte zu präzedieren beginnt.

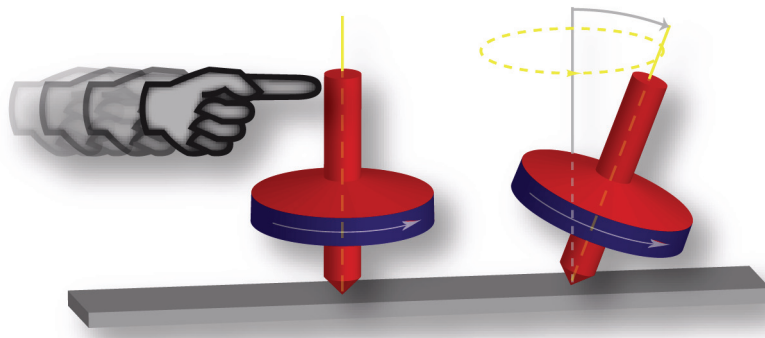


Abb. 2-3: Die Präzessionsbewegung eines Kreisel im Schwerfeld der Erde hilft als Modell der Magnetfeldrotation durch einen orthogonalen Störimpuls.

Ist der Kreisel entsprechend gewichtet, so präzediert er mit immer kleiner werdendem Radius, bis er wieder die senkrechte Achse erreicht. Erfolgt der Störimpuls immer bei maximaler seitlicher Auslenkung, also mit der Rotationsfrequenz, so behält der Kreisel die Präzessionsbewegung bei. Ähnlich lenkt ein orthogonales Magnetfeld B_1 mit der Larmorfrequenz ω_L die Grundmagnetisierung ab. Auf die zur Berechnung dieses Vorgangs nötigen Bloch'schen Gleichungen soll an dieser Stelle verzichtet werden. Abbildung 2-4 soll lediglich den Ablenkungsvorgang und die bei An- und Abschalten von B_1 zu beobachtenden Rotationsbewegungen des Grundmagnetisierungsvektors veranschaulichen.

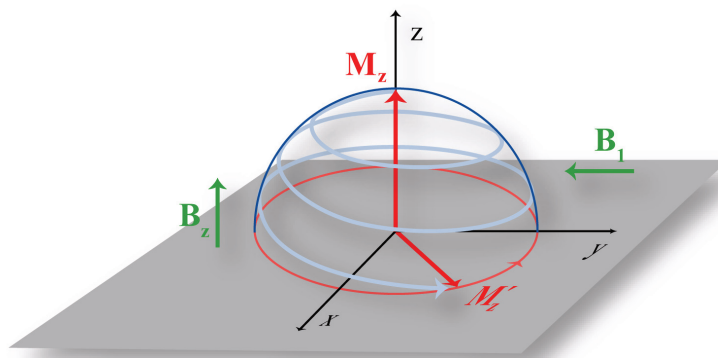


Abb. 2-4: Die makroskopische Magnetisierung M_z rotiert nach Einschalten von B_1 aus der z-Achse in die x-y-Ebene. In dieser Ebene dreht sich M_z (hier als M_z' bezeichnet), so lange B_1 wirkt. Nach Abschalten von B_1 rotiert M_z wieder in die z-Achse zurück – das Spinensemble relaxiert.

Die rotierende makroskopische Magnetisierung induziert – gemäß dem allgemeinen Induktionsgesetz und der Lorentz-Regel – in einer zur z-Achse orthogonalen Messspule eine os-

zillierende Spannung, die bei Relaxation wieder abnimmt. Die Oszillationsfrequenz der induzierten Spannung ist wiederum die Lamorfrequenz ω_L .

2. 1. 2 Chemical Shift

Jeder Kern hat, entsprechend seiner Stellung im Periodensystem, ein ihm eigenes gyromagnetisches Verhalten, wie Tabelle 2-1 zeigt, und reagiert auf ein konstantes äußeres Magnetfeld immer gleich. Die Lamorfrequenz ω_L hängt von der Stärke des statischen Feldes B_z ab.⁶ In Atomen und Molekülen sind Kerne allerdings jedoch immer von Elektronen und anderen Protonen umgeben. Diese Teilchen schirmen den Kern vom umgebenden Magnetfeld ab und verändern so die Stärke des magnetischen Feldes, das auf den Kern wirkt. Der Kern „sieht“ das ihn umgebende Magnetfeld sozusagen nur durch die Brille der ihn umgebenden Elementarteilchen. Die Konformation der Kernumgebung hängt aber von der chemischen Bindung des Kernes im Molekül ab. Das unter Abschirmung auf den Kern wirkende Magnetfeld errechnet sich nach $B_{\text{effektiv}} = B_z \angle \sigma B_z$, wobei σ den Abschirmungskoeffizienten darstellt. In Kombination mit Gleichung 2-3 ergibt sich die resultierende Resonanzfrequenz ω_r in Abhängigkeit von σ und B_z :

$$\omega_r = \frac{\gamma}{2\pi} B_z \cdot (1 \angle \sigma) \quad \text{Gl. 2-7}$$

Um einen von den Untersuchungsbedingungen unabhängigen Parameter für die sogenannte chemische Verschiebung („chemical shift“) der Resonanzfrequenz zu erhalten, wird ein Quotient errechnet, der die Frequenzverschiebung gegenüber einer Referenzfrequenz in ppm (parts per million) angibt.

$$\delta_r = \frac{\omega_r \angle \omega_0}{\omega_0} \cdot 10^6 \quad [ppm] \quad \text{Gl. 2-8}$$

ω_r Resonanzfrequenz des abgeschirmten Kernes

ω_0 eingestrahlte Frequenz oder Frequenz einer Referenzsubstanz

Eine detaillierte Darstellung der Einflussgrößen der Resonanzverschiebung würde den Rahmen der Arbeit sprengen, an Stelle dessen sei auf entsprechende Spezialliteratur zur MRS verwiesen (beispielsweise [Cady 1990](#), S. 60ff, [Spisni 1992](#), S. 36ff).

6. Vgl. Gleichung 2-3.

2. 1. 3 Freier Induktionsabfall

Nach dynamischer Anregung des Spinsystems durch ein orthogonales Magnetfeld B_1 für die Dauer der sogenannten Exzitationszeit τ mit einem breitbandigen Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls) lässt sich mit Hilfe einer Spule die Resonanzschwingung als Funktion über die Zeit aufzeichnen. Es ergibt sich eine gedämpfte Schwingung als Ausdruck für die Relaxation des Spinsystems aus dem angeregten in den Gleichgewichtszustand.⁷ Diese messbare Schwingung wird als „free induction decay“ (FID) – freier Induktionsabfall – bezeichnet (vgl. Abbildung 2-5). Um bei den niedrigen Signalamplituden eine ausreichende Messgenauigkeit zu erreichen, muss die Anregung und Relaxation mehrfach wiederholt werden. Auf diese Weise fallen zufällige Störgrößen weniger ins Gewicht. Zwischen zwei HF-Impulsen sollte allerdings ausreichend Zeit verstreichen,⁸ damit das Spinsystem wieder eine ausreichende Grundmagnetisierung in der z-Achse erreicht. Andernfalls kann ein neuer HF-Impuls nur wenige, schon relaxierte Spins anregen, d. h. aus der Richtung der Gittermagnetisierung auslenken und das messbare Resonanzsignal verliert an Qualität. Dadurch sinkt die Amplitude der messbaren Resonanz. Diese Zeitdifferenz wird als Datenaufnahme-Verzögerung T_R („Data-Repetition-Delay“, auch Repetitionszeit genannt) bezeichnet und als Kenngröße von MRS-Untersuchungen angegeben.

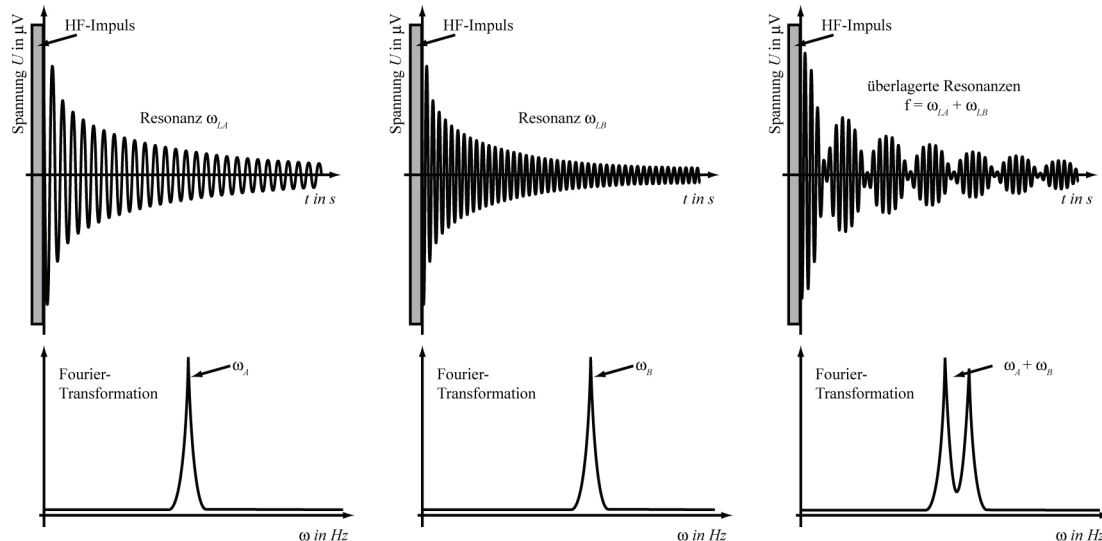


Abb. 2-5: Die Fourier-Transformation analysiert in den aufgezeichneten Oszillationskurven der oberen Reihe die daran beteiligten Frequenzen und deren Amplituden. (nach [Spisni 1992](#), S. 56, [Cady 1990](#), S. 54)

-
7. Siehe Abbildung 2-4. Zum Vorgang der Relaxation und den spezifischen Relaxationszeiten T_1 und T_2 siehe [Krestel 1990](#), S. 147ff, [Cady 1990](#), S. 52ff und [Derbyshire 1992](#), S. 18ff.
8. Eine Empfehlung lautet $T_R > 5 \cdot T_1$, wobei T_1 die Spin-Gitter-Relaxationszeit ist, während derer die Magnetisierung der z-Achse wieder 63% des Maximalwertes erreicht hat, [Cady 1990](#), S. 55.

2. 1. 4 Fourier-Transformation und Quantifizierungstechniken

Bei der praktischen Anwendung der ^1H -MRS ist zumeist ein Stoffgemisch Gegenstand der Analyse – so auch bei der cranialen ^1H -MRS. Dabei überlagern sich viele Resonanzschwingungen von Protonen in unterschiedlichen chemischen Substanzen. Die aufgezeichnete Oszillation muss daher in die beteiligten Frequenzen zerlegt werden, um aus der Amplitude der Einzelfrequenzen Rückschlüsse auf die Konzentration einzelner Verbindungen zu ziehen. Diesem Zweck dient die Fourier-Analyse. Auf die zu Grunde liegenden mathematischen Gesetze muss an dieser Stelle verzichtet werden. Abbildung 2-5 veranschaulicht, was bei der Fourier-Transformation vorgeht.

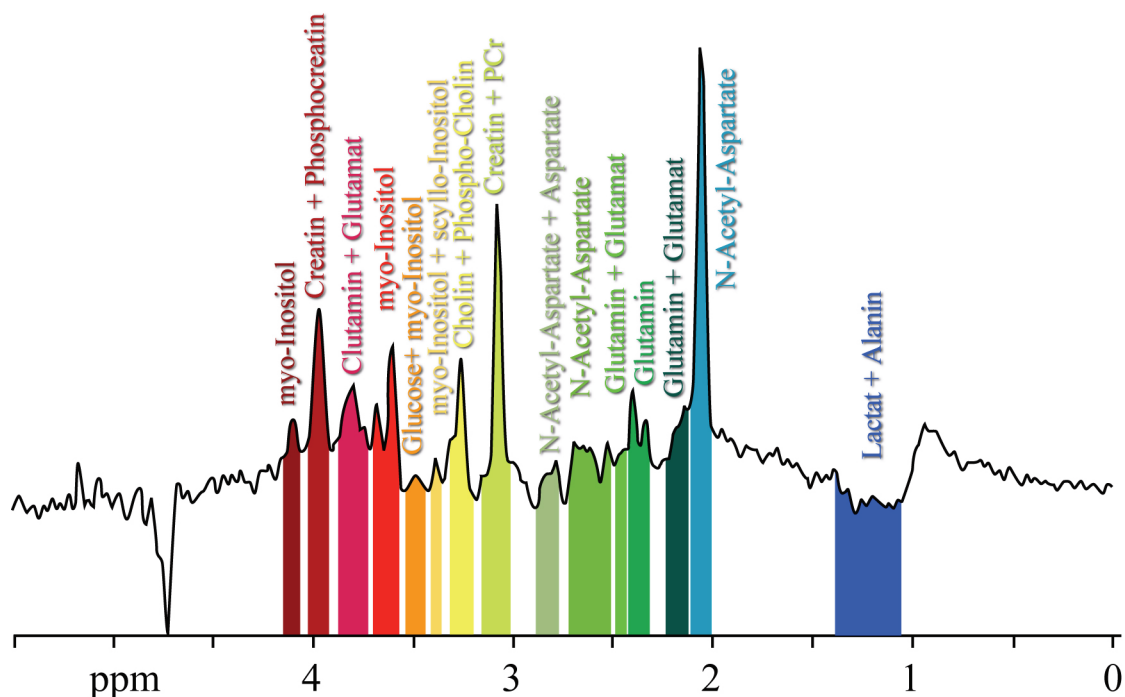


Abb. 2-6: Spektrum einer ^1H -MRS nach Fourieranalyse. Die farbigen Flächen kennzeichnen das Integrationsintervall zur Berechnung der Konzentration einzelner Substanzen. Der mI-Peak liegt bei 3,54 ppm, der Cho-Peak bei 3,20 ppm, der tCr-Peak bei 3,02 ppm und der NAA-Peak bei 2,01 ppm (Angaben nach Cady 1990, S. 25).

Aus den errechneten Frequenzen lässt sich auf die beteiligten Kerne und damit auf die chemischen Substanzen rückschließen, die an der Resonanzoszillation beteiligt sind. Die Konzentration ergibt sich aus der Fläche unter dem jeweiligen Peak bzw. dem Frequenzbereich. Abbildung 2-6 zeigt ein Spektrum einer ^1H -MRS mit Flächen, die für die Konzentrationsbestimmung einzelner Substanzen relevant sind. Die unterschiedliche Breite und Häufigkeit, mit der die Substanzen im Spektrum erscheinen, beruhen auf der Anzahl der mitschwingenden Protonen in der jeweiligen Substanz und Kopplungsvorgängen, die sich aus

überlappenden Spin-Magnetfeldern, der sogenannten Spin-Spin-Kopplung ergeben. Außerdem wirkt sich die magnetische Inhomogenität des Untersuchungsobjektes – des Gehirns – negativ, d. h. linienverbreiternd aus.

Ein großer Teil der in der Literatur zu findenden ^1H -MRS-Untersuchungen im psychiatrischen Bereich maß die Konzentrationen der in Abbildung 2-6 gezeigten chemischen Substanzen in Relation zur internen Referenz des Gesamtcreatin (tCr), das als relativ konstanter Parameter angenommen wurde ([Frahm 1989](#)). Diese Messmethode wird als Relativquantifikation bezeichnet, denn sie liefert für jede Substanz die Konzentration im Verhältnis zu tCr. Eine technisch aufwendigere Messung quantifiziert die Einzelsubstanzen im Vergleich zur separat erfassten Wasserzacke. Auch dies ist im engeren Sinne eine relative Bestimmung, es lässt sich aus dieser Messung allerdings die absolute Konzentration (in mmol/kg ww) der Einzelsubstanzen errechnen ([Henriksen 1995](#)).

2. 1. 5 Wasserunterdrückung und räumliche Auflösung

Im lebendigem, wasserreichen Gewebe sind im Vergleich zum Signal des Wassers die Resonanzen der Metabolite außerordentlich niedrig. Das Wasser wird mit frequenzselektiven Stimulationspulsen vor der eigentlichen STEAM-Messung gesättigt. Auf diese Weise wird das Wassersignal fast vollständig unterdrückt (z. B. CHESS).⁹

Die bisherige Darstellung lässt lediglich eine eindimensionale Analyse des Gesamtvolumens eines zu untersuchenden Objektes zu. Die Einführung von Magnetfeldgradienten und die Anordnung sich im Raum überlappender Magnetfelder – wie in Abbildung 2-7 gezeigt – in Kombination mit entsprechenden Pulssequenzen (z. B. „Stimulated Echo Acquisition Mode“ – STEAM) ermöglicht schließlich eine räumliche Zuordnung der Resonanzsignale sowie eine Begrenzung der Spektroskopie auf eine „Region of Interest“ (ROI) bzw. ein Voxel mit definierten Abmessungen.

Gleichzeitig erfasste bildgebende MRT-Signale helfen, die zu untersuchenden Voxel standardisiert und anatomieorientiert zu platzieren.

Neuere Techniken mit hochauflösenden 3D-Chemical-Shift-Imaging-Verfahren lassen bei noch ausreichender Signalqualität die Volumina der Einzelvoxel auf 0,2 bis 0,5 cm³ schrumpfen. Dadurch wird in Zukunft eine exakt an anatomischen Grenzen ausgerichtete MRS

9. Ausführliche Angaben zu Technologien der Unterdrückung des Wassersignals finden sich unter anderem bei [Leibfritz 1992](#).

möglich sein (Gruber 2003b). Allerdings standen diese Technologien zum Planungszeitpunkt der vorliegenden Studie noch nicht zur Verfügung, so dass sie erst in nachfolgenden Untersuchungen angewendet werden können.

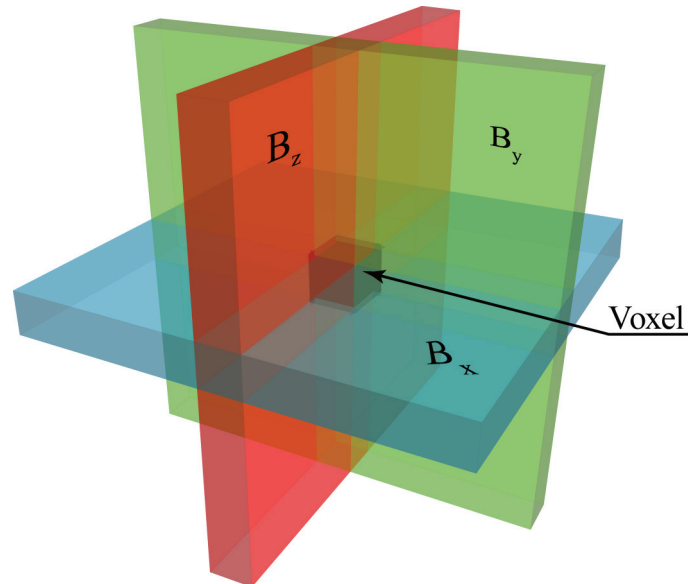


Abb. 2-7: Im Interferenzbereich aller drei Magnetfelder liegt das zu untersuchende Voxel. Resonanzimpulse kommen bei entsprechender Stimulationseinstellung nur aus diesem Areal.

2. 1. 6 Signal-Rausch-Verhältnis und Linienbreite

Um die Qualität einer Messung zu beurteilen, wird zum einen aus verschiedenen Kenngrößen ein Signal-Rausch-Verhältnis („Signal-Noise-Ratio“ – SNR) ermittelt,¹⁰ das für verlässliche Daten eine bestimmte Untergrenze nicht unterschreiten sollte. Die komplexe Formel zur Berechnung der SNR hängt unter anderem von der Größe des zu messenden Volumens, den herrschenden Temperaturen und der Qualität der Spule ab. Um die SNR zu erhöhen, ist es hilfreich, Messungen mehrfach zu wiederholen und anschließend zu mitteln. Dadurch lässt sich die SNR um den Faktor \sqrt{n} erhöhen, wobei n die Anzahl der Messungen darstellt. Diese Qualitätsverbesserung verlängert allerdings die Untersuchungsdauer deutlich, während derer ein Proband oder Patient im MRS-Gerät liegen muss (Cady 1990, S. 55f).

Zum zweiten gibt die Schärfe der Fourier-Transformationskurve, d. h. die Breite der einzelnen Peaks, Aufschluss über die Qualität. Um das Grundrauschen der Messung zu reduzieren, wird die gemessene Schwingung oft zusätzlich mit einer exponentiell abfallenden Funktion über die Zeit multipliziert (Cady 1990, S. 250f). Dadurch erhöht sich die Linienbreite in der Fourier-Transformation. Für eine valide Messung sollte die Linienbreite eine gewisse Ober-

10. Detailliertere Angaben finden sich bei Cady 1990, S. 74ff, Krestel 1990, S. 156ff.

grenze nicht überschreiten, denn je größer die Linienbreite wird, desto größer wird auch der Überlappungsbereich der verschiedenen Metabolite, bis sich schließlich die Einzelmetabolite nicht mehr getrennt quantifizieren lassen.

2. 2 Mittels ^1H -MRS quantifizierte Substanzen und ihre Variabilität im Rahmen affektiver Störungen

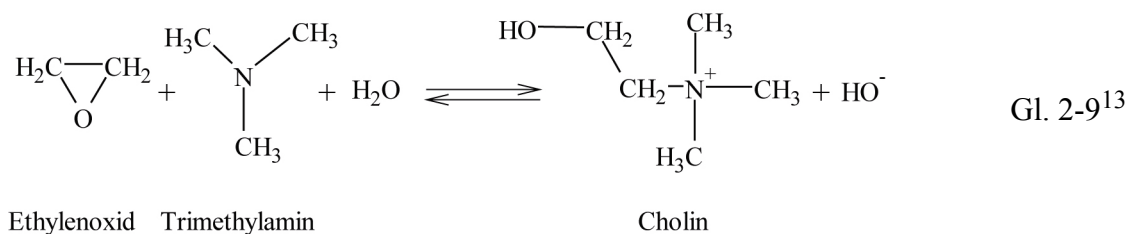
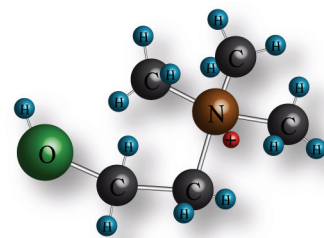
Im Folgenden werden die wichtigsten mit ^1H -MRS im menschlichen Gewebe erfassbaren biochemischen Verbindungen und die ihnen zugeordnete Funktion sowie die Literatur zu Veränderungen im Rahmen affektiver Störungen vorgestellt. Dabei soll sich die Darstellung auf diejenigen Metabolite beschränken, die in der vorliegenden Arbeit bei depressiven Patienten und den Kontrollpersonen untersucht worden sind. Auf Lactat, Alanin, Glukose, Glutamat und Glutamin wird im Folgenden daher nicht näher eingegangen.

2. 2. 1 Cholin

a) Biochemie und Physiologie

Abb. 2-8: Strukturformel von Cholin (Beyer 1998)¹¹

Cholin¹² (Cho) ist der basische, hygrophile und damit wasserlösliche Bestandteil von Phospholipiden des Phosphoglyceridtyps und gehört damit zu den wichtigsten Bausteinen der Zellmembran (Löffler 2002). Es kann aus Ethylenoxid und Trimethylamin in wässriger Lösung synthetisiert werden (vgl. Gleichung 2-9). Cholin ist auch an wichtigen biochemischen Abbauprozessen beteiligt. Bei Tieren kann ein Cho-Mangel zur Bildung einer Fettleber führen (Beyer 1998).



11. Die dreidimensionale Formel wurde anhand der Strukturformel mit Hilfe von ChemSketch 5.0 (Freeware) errechnet (<http://www.acdlabs.com/download/chemsk.html>) und mit Adobe Illustrator grafisch adaptiert.

12. Chemische Bezeichnung: 2-Hydroxyethyl-trimethyl-ammoniumhydroxid.

13. Chemische Reaktion der Cho-Synthse (Beyer 1998, S. 325).

Cho ist darüber hinaus Bestandteil des Acetylcholins, einer der wichtigsten Transmittersubstanzen zwischen Neuronen und Muskelzellen sowie im vegetativen Nervensystem. In der ^1H -MRS liefert Acetylcholin aufgrund seiner geringen Konzentration im Hirngewebe im Vergleich zu Membranverbindungen nur einen sehr schwachen Beitrag zum Cho-Signal, so dass an dieser Stelle auf die Substanz nicht weiter eingegangen werden muss.

Hauptsächlich findet sich Cholin in Form von Phosphatidylcholin (PtdCho), das im endoplasmatischen Retikulum über verschiedene Zwischenschritte (vgl. Abbildung 2-9) synthetisiert wird. Anschließend befördern Lipdtransferproteine, Membranvesikel oder Membranfusionen die lipophile Substanz in die eigentlichen Zielmembranen. In Organen mit hohem Membranumsatz wie beispielsweise im Nervengewebe rekrutieren sich Phosphoglyceride nicht allein aus der Neusynthese sondern aus Resten des Phosphoglyceridabbaus (Löffler 2002).

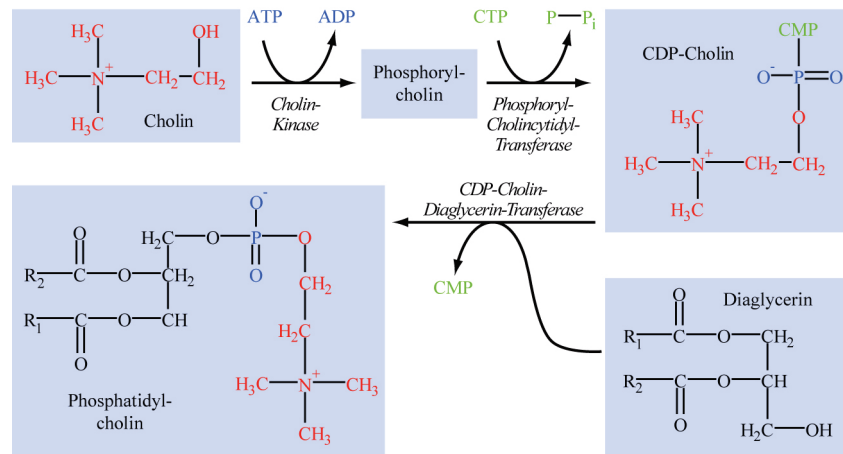


Abb. 2-9: Biosynthese des Phosphatidylcholins (nach Löffler 2002)¹⁴

PtdCho ist zu fest in Membranen eingebaut und deshalb für die ^1H -MRS nahezu unsichtbar, auch wenn einige Autoren anfänglich einen Teil des Cho-Signals dieser Substanz zugeordnet haben (Miller 1991, Pouwels 1998). Für das Cho-Signal¹⁵ sind, Messungen zufolge, Vorstufen und Abbauprodukte des PtdCho verantwortlich – darunter neben freiem Cho auch Phosphocholine und Glycerophosphocholin (Miller 1996). Aus einer hohen „Cho-Zacke“ (Peak) im Spektrum einer ^1H -MRS lässt sich daher auf einen gesteigerten Membranumsatz schließen, wie er im Rahmen von gesteigerter Zellproliferation oder Gewebedegeneration vorkommt – so beispielsweise bei Tumoren (Podo 1999, Stadlbauer 2004). Insbesondere Glia-Zel-

14. Ein anderer Weg der Phosphatidylcholin-Synthese verläuft über die Methylierung von Phosphatidylethanolamin an der Aminogruppe (Löffler 2002).

15. Vgl. Abbildung 2-6.

len enthalten im Vergleich zu Neuronen hohe Konzentrationen Cho ([Urenjak 1993](#)), so dass Veränderungen des Cho-Signals möglicherweise eher pathologische Prozesse der Gliazellpopulation und weniger der Neuronen widerspiegeln. Ob die orale Aufnahme von Cho das cerebrale Cho-Signal der ^1H -MRS beeinflussen kann, ist umstritten. Frühere Untersuchungen zeigten keine Veränderung des Signals ([Dechent 1999a](#)), eine neue Studie stellte allerdings eine relativquantifizierte Zunahme des Cho-Signals fest ([Babb 2004](#)).

b) ^1H -MRS-Befunde bei affektiven Störungen

Im Rahmen depressiver Episoden lässt sich bisher keine eindeutige Richtung einer Veränderung des Cho-Signals feststellen. So finden sich einerseits Berichte über einen Anstieg subkortikal, in den Basalganglien und im orbitofrontalen und frontalen Kortex ([Charles 1994](#), [Hamakawa 1998](#), [Steingard 2000](#), [Kumar 2002](#)), andererseits Beobachtungen über einen Abfall der Cho-Signalintensität bei depressiven Störungen in den Basalganglien, im Hippocampus und im linken Temporallappen – in der Region der Amygdala ([Renshaw 1997](#), [Ende 2000](#), [Kusuma 2001](#)).

Verlaufsbeobachtungen legen möglicherweise einen Zusammenhang zwischen klinischem Therapieansprechen und der Intensität des Cho-Signals nahe ([Renshaw 1997](#), [Sonawalla 1999](#), [Kusuma 2001](#)). In einem Absetzversuch einer Therapie mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) zeigten Patienten, bei denen eine Absetzsymptomatik (Schläfrigkeit, Dysphorie) auftrat, im anterioren Cingulum eine signifikante Reduktion des Cho-Signals im Vergleich zu symptomfreien Patienten ([Kaufman 2003](#)).

Alle zitierten Daten zu Cho-Signalintensitäten leiten sich allerdings aus relativen Quantifikationen des Cho gegen tCr ab. Bei Steingard et al. findet sich darüber hinaus auch ein signifikanter Unterschied des Cho/NAA-Quotienten. Mit einem semiquantitativen Messverfahren zeigten Obergriesser et al. im Hippocampus eine Erhöhung der Cho-Konzentration ([Obergries 2003](#)). Im dorsolateralen präfrontalen Kortex (pfK) der linken Hemisphäre ließ sich anhand einer validierten Phantom-Ersatz-Technologie bei depressiven Jugendlichen im Vergleich zu gesunden Probanden ebenfalls eine erhöhte Cho-Konzentration messen ([Farcione 2002](#)). Die rechte Hemisphäre zeigte hingegen keine Auffälligkeiten.

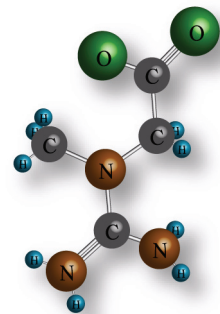
Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Depressions-assoziierten Cho-Veränderungen, die mit ^1H -MRS nachweisbar waren, kein einheitliches Bild zeigen. Einige wenige semiquantitative Untersuchungen geben Hinweise auf eine erhöhte Cho-Konzentration in einigen Hirnregionen. Weitere Studien sind allerdings nötig, um eine konsistentere Datenbasis zu erhalten.

2. 2. 2 Creatin

a) Biochemie und Physiologie

Abb. 2-10: Strukturformel von Creatin (Wyss 2000)

Die Substanz Creatin (Cr) wurde erstmals von dem französischen Biochemiker Michel Eugène Chevreul 1835 als Bestandteil im Fleisch-extrakt entdeckt. Ein menschlicher Körper von etwa 70 kg enthält ungefähr 100 bis 120 Gramm dieser Substanz, hauptsächlich in den Skelettmuskeln, in Herz und Gehirn. Der tägliche Bedarf beträgt ca. zwei bis vier Gramm (Wallimann 2004). Nach der Entdeckung des Phosphocreatins (PCr) durch Eggleton 1927 und der Identifikation der Creatinkinase-Reaktion durch Lohmann 1934 galt lange Zeit die Annahme, PCr sei eine Art Energiepuffer, um bei energieintensiven Prozessen leichter Adenosin-triphosphat (ATP) herstellen zu können. Die Entdeckung zweier Isoenzyme der Creatinkinase (CK) – eines zytoplasmatischen und eines mitochondrialen – bildet die Basis für das heute anerkannte so genannte „Shuttle-Modell.“



Im Zentrum der Mitochondrien wird die im Citratzyklus frei werdende Energie in Form von ATP gespeichert. Im intermembranösen Spalt der Mitochondrien katalysiert die mitochondriale CK den Transfer des hochenergetischen Phosphatrestes von ATP auf Cr. Es entsteht PCr, das als kleines Molekül – als Shuttle – ins Zytoplasma wandern kann, und ADP, das ins Mitochondrienzentrum in den Reaktionsprozess des Citratzyklus zurückkehrt. Im Zytoplasma transferiert die zytoplasmatische CK den Phosphatrest vom PCr wiederum auf ADP. Lokal steht nun ATP als Energiedonator zur Verfügung. Das leere Shuttle Cr wandert wieder zum Mitochondrium zurück (Wyss 2000). Abbildung 2-11 veranschaulicht die Cr-Shuttle-Hypothese grafisch.

Cr wird einerseits über die Nahrung aufgenommen und resorbiert und andererseits in den Nieren, der Leber, im Pankreas und auch im Gehirn aus den Aminosäuren Arginin und Glycin durch Transaminierung und Methylierung synthetisiert. Den ersten Syntheseschritt katalysiert das Enzym L-Arginin-Amidino-transferase (AGAT), den zweiten die Guanidinoacetat-Me-

thyltransferase (GAMT). Danach wird Cr im Blut befördert und gegen den Konzentrationsgradienten mit Hilfe eines von Na^+ - und Cl^- -Ionen abhängigen Cr-Transporters (CrT1) ins Zellinnere aufgenommen. Der Abbau von Cr und PCr erfolgt auf nicht-enzymatischem Wege mit einer annähernd konstanten Rate (ca. 1,7 Prozent des Gesamtkreatins pro Tag) in Creatinin, das hauptsächlich renal eliminiert wird (Wyss 2002, Persky 2003).

Studien von Holtzmann et al. favorisierten die Hypothese einer cerebralen de-novo-Synthese von Cr, denn trotz oraler Cr-Aufnahme normalisierte sich die cerebrale Cr-Konzentration bei genetisch bedingter Cr-Synthesestörung nicht (Holtzmann 1989). Die physiologische Abwesenheit des Cr-Transporters Typ 1 in Zellausläufern von Astrozyten, die an der Blut-Hirn-Schranke (BHS) beteiligt sind, legte ebenfalls die Hypothese nahe, das cerebral vorhandene Cr werde zum überwiegenden Teil im Cerebrum selbst synthetisiert (Baissant 2001). Vor kurzem gelang allerdings der Nachweis eines Cr-Transporters in Endothelzellen der BHS bei Mäusen, so dass anzunehmen ist, dass der Transfer von Cr aus dem Blut durch die BHS sehr wohl eine Rolle für den cerebralen Cr-Haushalt spielt (Ohtsuki 2002). Substitutionsstudien mit Cr, bei denen Probanden über vier Wochen täglich viermal fünf Gramm Cr-Monohydrat oral zu sich nahmen, konnten mittels ^1H -MRS einen signifikanten Anstieg der intracerebralen tCr-Konzentration um neun Prozent nachweisen (Dechent 1999b).

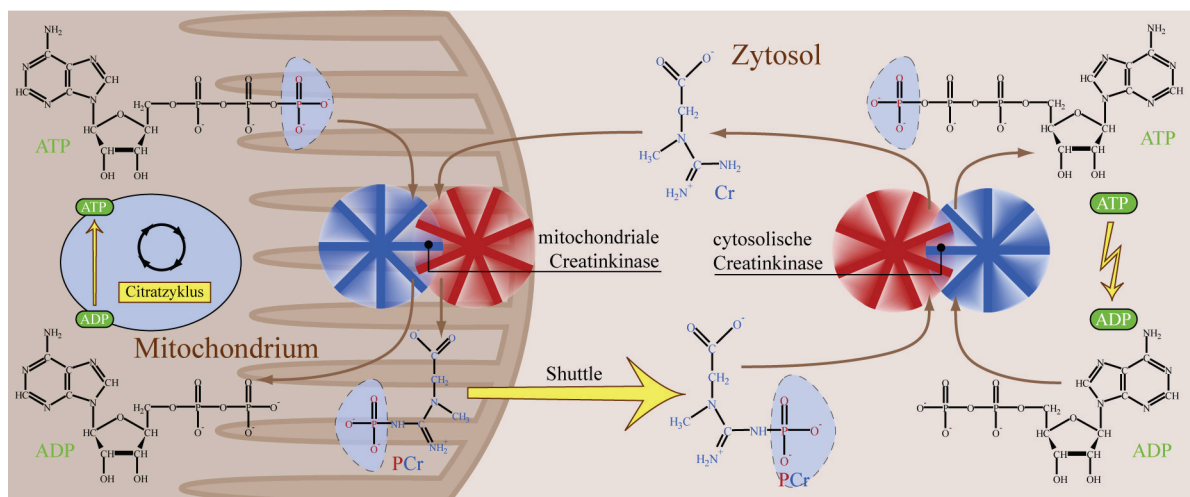


Abb. 2-11: Reaktionsablauf der Creatin-Shuttle-Hypothese (nach Wyss 2000)

In der ^1H -MRS erscheinen Cr und PCr in einem gemeinsamen Peak (vgl. Abbildung 2-6). Es lässt sich mittels ^1H -MRS demnach nur die Gesamt-Creatin-Konzentration (tCr) ermitteln. Das Verhältnis von Cr zu PCr ließe sich nur mit einer absolutquantifizierenden Messtechnik-Kombination aus Protonen- und ^{31}P -Spektroskopie beurteilen.

Lange Zeit wurde angenommen, dass die cerebrale tCr-Konzentration und damit auch die entsprechende ^1H -MRS-Resonanz keinen größeren Änderungen unterworfen und damit als interner Standard zur Relativquantifikation anderer Metabolite (NAA/tCr, Cho/tCr, mI/tCr) verwendbar wäre (Frahm 1989, Miller 1991). Bei Messungen in Tumorearealen zeigte sich jedoch häufig eine niedrigere tCr-Konzentration, so dass Schwankungen auch bei anderen Erkrankungen nicht auszuschließen sind (Majos 2003, Stadlbauer 2004).

b) ^1H -MRS-Befunde bei affektiven Störungen

Die Literatur zu tCr-Konzentrationsveränderungen im Rahmen affektiver Störungen ist verhältnismäßig rar (für einen Überblick vgl. Moretti 2003). Erste Untersuchungen an depressiven Patienten zeigten mit Hilfe von ^{31}P -MRS reduzierte PCr-Peaks in der Gruppe der schwer depressiven Patienten im Vergleich zu leicht Depressiven (Kato 1992). Mehrere Folgeuntersuchungen der Gruppe Kato et al. bei Patienten mit bipolar-affektiven Störungen konnten mittels ^{31}P -Spektroskopie im Frontallappen erniedrigte PCr-Konzentrationen feststellen (Kato 1994, Kato 1995 u. a.). Eine jüngere Studie, die ^1H -MRS anwandte, fand bei bipolarer Störung während depressiver Episoden niedrigere tCr-Konzentrationen im linken Frontallappen verglichen mit Messwerten während euthymer Stimmungslage (Hamakawa 1999).

Studien zu absolutquantifizierten tCr-Konzentrationen bei depressiver Störung finden sich bislang nicht. Es existiert jedoch eine tierexperimentelle Untersuchung an Sprague-Dawley-Ratten, von denen eine Gruppe entsprechend dem Depressions-Modell der „erlernten Hilflosigkeit“ trainiert war. Nach Elektrokrampf-Behandlung zeigten die „hilflosen“ Ratten im Vergleich zu nicht „hilflosen“ in der relativquantifizierten Messung einen signifikanten Anstieg des tCr/NAA-Quotienten im Gebiet des Hippocampus (Sartorius 2003). Sartorius et al. vermuten, dieser Beobachtung liege eine Verbindung zwischen hippocampaler tCr-Konzentration und depressiver Störung zugrunde.

2. 2. 3 *myo*-Inositol und *scyllo*-Inositol

a) Biochemie und Physiologie

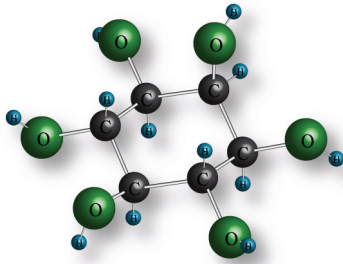


Abb. 2-12: Strukturformel von *myo*-Inositol (Beyer 1998)

Inositol ist eine den Zuckeralkoholen verwandte Substanz, die in acht verschiedenen isomeren Formen auftreten kann. In der Natur kommen allerdings nur die optisch aktiven Inosite (+)- und (-)-*chiro*-Inositol, das *myo*-Inositol (mI) und das *scyllo*-Inositol (sI) vor (Beyer 1998). Die bedeutendste Rolle spielt das achirale¹⁶ Stereoisomer mI. Es ist in phosphorylierter Form – als Inositol-1,4,5-Trisphosphat (IP₃) – Teil der Phosphoinositol-Kaskade (PI-Kaskade). IP₃ wird durch die Phospholipase C β und C γ aus Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP₂) im inneren Zellmembranblatt abgespalten und fungiert als Second-Messenger. Das IP₃-Signal aktiviert den IP₃-Rezeptor in der Membran des endoplasmatischen Retikulums und öffnet Kalzium-Kanäle (Ca²⁺), wodurch aus dem endoplasmatischen Retikulum Ca²⁺ freigesetzt wird und sich die intrazelluläre Ca²⁺-Konzentration erhöht. Das freie Ca²⁺ bindet sich an Calmodulin, welches verschiedene weitere Prozesse der Zelle in Gang setzt.¹⁷ Bei der Spaltung von PIP₂ entsteht neben IP₃ als zweiter Second-Messenger Diacylglycerin, das über die Aktivierung der Proteinkinase C wirkt (Löffler 2002; vgl. Abbildung 2-13). Verschiedene Neurotransmittersysteme – so beispielsweise Serotonin, das über die Phospholipase C die PI-Kaskade in Gang setzt (Berridge 1982) – stehen in Zusammenhang mit den Phosphoinositolen (Baraban 1989). Im psychiatrischen Kontext wurde die PI-Kaskade zur Erklärung der therapeutischen Wirkung von Lithium bei bipolar-affektiven Störungen herangezogen, wobei der exakte Wirkmechanismus von Lithium bis heute noch ungeklärt ist (Pilcher 2003). Lithium bremst die Inositol-Produktion durch Hemmung der Inositol-Phosphatasen und könnte daher überaktiv signalisierende Neurone beruhigen (Berridge 1989), wobei allerdings dieses Erklärungsmodell unlängst in Zweifel gezogen wurde (Berry 2004). Über die Bedeutung des Inositols in der Second-Messenger-PI-Kaskade hinaus ist die Bedeutung des mI noch nicht vollständig bekannt (Ross 1991).

16. Die Symmetrieachse verläuft senkrecht zum Ring durch C₂ und C₅, so dass keine L- oder D-Form der Substanz möglich ist.

17. Ca²⁺ stimuliert beispielsweise den Glycogenabbau in Leber-, Muskel- und Fettgewebe, regt sekretorische Prozesse (im Pankreas, in der Nebennierenrinde) an, verstärkt cAMP-vermittelte Effekte, steuert die Histaminsekretion aus Mastzellen und die Serotoninfreisetzung aus Blutplättchen (Löffler 2002).

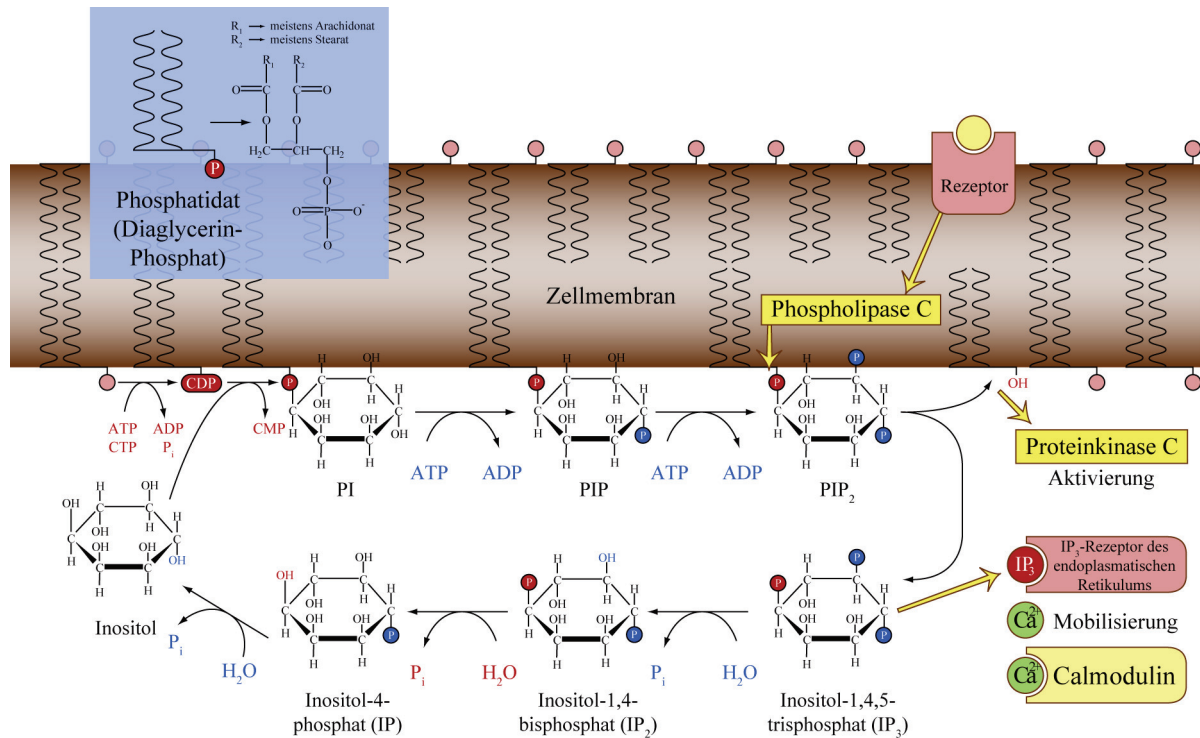


Abb. 2-13: Phosphoinositol-Kaskade und Inositol-Phosphoinositol-Metabolismus (nach Beyer 1998, Löffler 2002, Berg 2003)

Inositol spielt eine entscheidende Rolle bei der Osmoregulation des Hirngewebes (Paredes 1992). Über die Inositolaufnahme und -abgabe kann das Gehirn sein Volumen verändern (Isaacs 1994).

Myo-Inositol ist oral verfügbar und wird nach Aufnahme zu einem geringen Teil in sI umgewandelt (Groenen 2003). Allerdings passiert mI die BHS nur schwer, weswegen eine ausreichende Dosierung nötig ist, um die Konzentration im Gehirn ansteigen zu lassen (Moore 1999, Groenen 2003). *Myo*-Inositol wird hauptsächlich in der Niere zu Glucuronat oxygeniert und renal ausgeschieden (Groenen 2003).

Bei der ^1H -MRS finden sich Peaks für mI und sI (vgl. Abbildung 2-6). Die Konzentration des mI liegt bei der Geburt im Gehirn bei etwa 12 mmol/kg ww (Kreis 2002) und sinkt im Laufe von vier Jahren auf das für den Erwachsenen in der Literatur angegebene Niveau von ca. 8 mmol/kg ww ab. Die Konzentration von mI ist etwa zwölfmal so hoch wie die von sI (Michaelis 1993).

Myo-Inositol kommt hauptsächlich in Glia-Zellen vor, weshalb es von einigen Autoren als Glia-Marker und Parameter zur Beobachtung pathologischer Prozesse in Glia-Zellen angesehen wird (Brand 1997, Rumpel 2003). Konzentrationsanstiege von mI werden im Rahmen von Alzheimererkrankungen beschrieben (Martinez 2004).

b) ^1H -MRS-Befunde bei affektiven Störungen

In einer der dieser Studie hauptsächlich zugrunde liegenden und vorausgegangenen Untersuchung fand sich in der ^1H -MRS (1,5 T) rechts präfrontal ein signifikanter Unterschied für den Quotienten mI/tCr bei jungen depressiven Patienten gegenüber alters- und geschlechtsge-matchten gesunden Kontrollpersonen (Frey 1998). Insgesamt wurden 22 Patienten mit einer depressiven Episode anhand der Kriterien nach ICD-10 und einem Depressions-Score auf der Hamilton-Depressions-Skala (HAMD) von mehr als 17 in die Studie eingeschlossen. Im rechten präfrontalen Voxel (Abmessungen: $30 \times 20 \times 20 \text{ mm}^3$) fand sich in einer Subgruppe mit relativ jungen Patienten (Alter unter 40 Jahre, $n = 10$) ein mI/tCr -Quotient von $0,4 \pm 0,05$. In der Kontrollgruppe lag dieser Wert dagegen bei $0,45 \pm 0,6$.

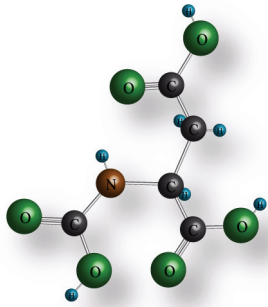
Aufgrund der physiologischen Bedeutung von Inositol liegt die Hypothese nahe, dass im Rahmen einer depressiven Störung ein gestörter PI-Metabolismus eine Rolle spielt. So konnten mehrere Studien nachweisen, dass Inositol in entsprechend hoher Dosierung (12 g pro Tag) als antidepressives Therapeutikum Placebo überlegen ist (Belmaker 1995, Levine 1995). In doppelblindem Design sank während der ersten zwei Therapiewochen in der Inositol-Gruppe ($n = 13$) der HAMD-Score von anfänglich $33,4 \pm 6$ auf $27,3 \pm 8$, nach weiteren zwei Wochen auf $21,6 \pm 10$ Punkte. In der Placebo-Gruppe ($n = 15$) ergab sich eine Reduktion des Ausgangswertes von $32,9 \pm 5$ nach zwei Wochen auf $29,2 \pm 7$ und am Studienende schließlich auf nur $28,9 \pm 10$ Punkte (Levine 1995).

Die Literatur belegt, dass Inositol bei Krankheitsbildern hilfreich sein kann, die auch auf SSRI-Therapie ansprechen, wie beispielsweise Depression, Panik- und Zwangsstörung. Unwirksam war Inositol in Therapieversuchen bei Schizophrenie, Alzheimer-Demenz, bei kognitiven Defiziten infolge einer Elektro-Konvulsions-Therapie (EKT), bei Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperkinetischem-Syndrom sowie bei Autismus (Levine 1997).

2. 2. 4 N-Acetyl-Aspartat

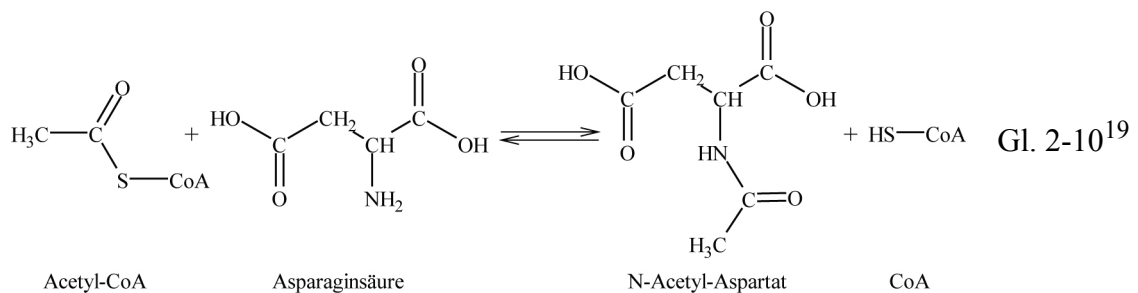
a) Biochemie und Physiologie

Abb. 2-14: Strukturformel für NAA (Baslow 1997)



N-Acetyl-Aspartat (NAA) ist eine an der Aminogruppe acetylierte Asparagin-Säure. NAA wird in den Mitochondrien aus Aspartat und Acetyl-CoA synthetisiert und ins Zytosol abgegeben (vgl. Gleichung 2-10). Tallan et al. wiesen die Substanz erstmals im Hirngewebe von Katzen nach (Tallan 1956). Sie findet sich hauptsächlich im zentralen Nervensystem und dort fast ausschließlich in intakten Nervenzellen (Tallan 1957),¹⁸ wobei 40

Prozent auf Mitochondrien der Nervenenden und 60 Prozent auf das Zytosol verteilt sind (Moffett 1991, Baslow 1997). Aufgrund dessen wird NAA als Neuronenmarker angesehen – ein Absinken der Konzentration weist auf einen Nervenzellverlust hin.



So zeigten ¹H-MRS-Untersuchungen erniedrigte NAA-Konzentrationen bei Morbus Alzheimer (Klunk 1992, Shonk 1995, Martinez 2004), Multipler Sklerose (Zaffaroni 2003), Tumoren (Stadlbauer 2004) und anderen neurodegenerativen Erkrankungen (Tsai 1995, Schapiro 2004).

Die zytophysologische Funktion von NAA ist bis heute noch weitgehend unbekannt (Miller 1991, Lu 2004). Auf klinischer Ebene finden sich deutliche Hinweise auf kognitive Beeinträchtigungen durch niedrige NAA-Konzentrationen (Ross 2004, Martinez 2004).

18. Das Vorkommen in anderen Organen liegt unter einem Prozent (Miyake 1981). Jede Neuronenpopulation enthält spezifische NAA-Konzentrationen (Urenjak 1993).

19. Chemische Reaktion der NAA-Synthese (Patel 1979).

b) ¹H-MRS-Befunde bei affektiven Störungen

Im Rahmen affektiver Störungen sind NAA-Veränderungen noch nicht erschöpfend untersucht (Lyyo 2002), zumal der phasenhafte Verlauf depressiver oder bipolarer Erkrankungen, während dessen Patienten auch symptomfreie Intervalle erleben, nicht in erster Linie an irreversible Prozesse denken lässt, wie sie bei einem NAA-Konzentrationsabfall im Rahmen degenerativer Prozesse ursächlich angenommen worden sind. Allerdings liegen Erkenntnisse vor, dass präfrontale Hirnstrukturen im Rahmen affektiver Erkrankungen auch biologischen Veränderungen unterliegen (Soares 1997a). Studien mit bildgebenden und histopathologischen Verfahren (Rajkowska 1999) zeigten in diesem Hirnareal funktionelle und strukturelle Veränderungen bei Patienten mit der Diagnose einer „Major Depression“ (MD) nach den Kriterien des DSM-III-R.

Vor diesem Hintergrund überrascht es nicht mehr, dass auch Erkenntnisse über Variationen der NAA-Konzentration bei affektiven Störungen publiziert wurden. Allerdings quantifizieren viele dieser Studien die zu messenden Metabolite nur relativ, so dass eine Konzentrationsänderung der Bezugssubstanz²⁰ eine Änderung der Messsubstanz vorspiegelt, die real möglicherweise nicht vorhanden ist. So beschreiben beispielsweise Winsberg et al. eine signifikant verringerte NAA-Konzentration im dorsolateralen pfK bei 20 Patienten mit bipolar-affektiver Störung im Vergleich zu alters- und geschlechtsgematchten gesunden Probanden (Winsberg 2000). Grundlage dieser Hypothese ist die Messung eines verringerten Quotienten NAA/tCr. Chang et al. zeigten unlängst bei bipolar affektiv erkrankten Kindern von Eltern, die ebenfalls unter einer bipolar affektiven Störung litten, einen erniedrigten relativquantifizierten Messwert für NAA/tCr im rechten dorsolateralen pfK im Unterschied zu gesunden Kindern mit blander Familienanamnese niedriger lag. Die linke Hemisphäre zeigte keine metabolischen Auffälligkeiten (Chang 2003).

Mehrere Studien fanden bei Patienten mit depressiver Störung keine signifikante Variabilität für den Quotienten NAA/tCr (Renshaw 1997, Hamakawa 1998).²¹ Andere stellten sehr wohl in einigen Regionen²² Unterschiede dieses Quotienten zwischen Patienten und Gesunden fest.

20. Üblicherweise wird dafür tCr herangezogen (vgl. im Kapitel „2. 1. 4 Fourier-Transformation und Quantifizierungstechniken“ Absatz auf Seite 10).

21. Beide Studien fokussierten auf die Region um die Basalganglien.

22. So beispielsweise in den Basalganglien (Vythilingam 2003), aber auch im dorsolateralen pfK in Korrelation zu Depression und chronischem Rückenschmerz (Grachev 2003).

3 Aufgabenstellung

Der vorliegenden Arbeit geht insbesondere die Studie von Frey et al. voraus. Bei Patienten mit unipolarer depressiver Störung stellte sich in einer Subgruppe relativ junger Patienten während einer depressiven Episode mit einem HAMD-Score von mehr als 17 in einem rechten präfrontalen Voxel ein im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant erniedrigter mI/tCr-Quotient heraus (Frey 1998).²³

Mit Hilfe einer verbesserten Untersuchungstechnik – eine ¹H-MRS mit einer Feldstärke von drei Tesla und die Technologie zur Absolutquantifizierung²⁴ – sollten die Ergebnisse der genannten Studie verifiziert werden. Darüber hinaus sollte der Effekt einer in der Literatur beschriebenen antidepressiven Wirksamkeit von oral appliziertem Inositol (Levine 1997) Placebo-kontrolliert überprüft und mit Hilfe der ¹H-MRS der Verlauf der Metabolitenkonzentrationen im selben Areal wie dem der Vorstudie gemessen werden.

Die Ausgangshypothesen der durchgeführten Studie lauteten:

1. Die Konzentrationen von mI rechts präfrontal unterscheiden sich zwischen unbehandelten depressiven Patienten und alters- und geschlechtsgematchten gesunden Kontrollpersonen signifikant.
2. Eine vierwöchige Inositol-Einnahme (Tagesdosis 18 g) erhöht die cerebrale mI-Konzentration im Vergleich zu Placebo.
3. Eine vierwöchige Inositol-Einnahme (Tagesdosis 18 g) hat eine signifikant deutlichere antidepressive Wirkung als Placebo.

4 Methodik

4.1 Patienten und Probanden

Es sollten 24 Patienten und 24 alters- und geschlechtsgematchte Probanden in die Studie eingeschlossen werden. Die Ein- und Ausschlusskriterien fasst Tabelle 2-2 zusammen.

Alle Studienteilnehmer, Patienten wie Probanden, wurden über den Studienablauf mit einer Informationsschrift aufgeklärt und unterzeichneten vor ihrer Teilnahme eine Einverständniserklärung. Das Studienkonzept wurde bei Beantragung von der Wissenschaftlichen Kommission und der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universitätsklinik Wien geprüft und genehmigt.

23. Vgl. im Kapitel „2. 2. 3 myo-Inositol und scyllo-Inositol“ Absatz auf Seite 20.

24. Als Referenzsignal dient dabei die separat gemessene Wasserzacke, vgl. Kapitel „4 Methodik“ ab Seite 23).

Tabelle 2-2: Studienkriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
unipolar depressive Störung, erste depressive Episode (ICD-10 F32)	andere psychiatrische Diagnose außerhalb der Gruppen F32 und F33 (z. B. bipolare Störung, Störung durch Alkohol- oder Drogenkonsum, Demenz, Klaustrophobie)
rezidivierende unipolare depressive Störung, depressive Episode (ICD-10 F33)	anamnestisch Schädel-Hirn-Trauma in den letzten 18 Monaten, neurologische Diagnosen
bisher keine oder mindestens vier Wochen vor Studienbeginn keine laufende psychiatrisch-medikamentöse Therapie	laufende antidepressive, antipsychotische Medikation, Lithium oder antiepileptische Medikation
Alter zwischen 18 und 60 Jahren	anamnestisch Therapieversagen oder Unverträglichkeit von Citalopram, Elektrokrampftherapie
HAMD-Score größer oder gleich 18 ^a	Diabetes mellitus, Hypertonus
SDS-Score größer oder gleich 40 ^b	Schrittmacher oder andere metallische Implantate, Klaustrophobie
ambulantes Therapiekonzept	strukturelle Veränderungen in den begleitenden bildgebenden MRT-Befunden

a. [Hamilton 1960](#), [Hamilton 1967](#).

b. [Zung 1965](#), [Zung 1972](#).

4. 2 Studiendesign

Der Studienablauf folgte einem doppelblinden, Plazebo-kontrollierten, randomisierten Parallelgruppen-Design. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, schriftlicher Aufklärung über Studienziele und -ablauf sowie nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung erfolgte eine psychiatrische Exploration, objektiviert durch HAMD-Skala ([Hamilton 1960](#), [Hamilton 1967](#)) und Self-Rating-Depression-Scale (SDS, [Zung 1965](#), [Zung 1972](#)). Innerhalb der darauffolgenden drei Tagen wurde eine ¹H-MRS durchgeführt.²⁵ Die zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten werden im Folgenden als „Baseline-Daten“ bezeichnet.

Nach verwertbarer ¹H-MRS wurden die Patienten randomisiert einer Gruppe A bzw. B zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte doppelblind, so dass weder der behandelnde Arzt noch der Patient über die Gruppenzugehörigkeit informiert waren.

25. Für technische Details der ¹H-MRS vgl. Kapitel „4. 3 ¹H-MRS-Messung, Voxelplatzierung“ ab Seite 26.

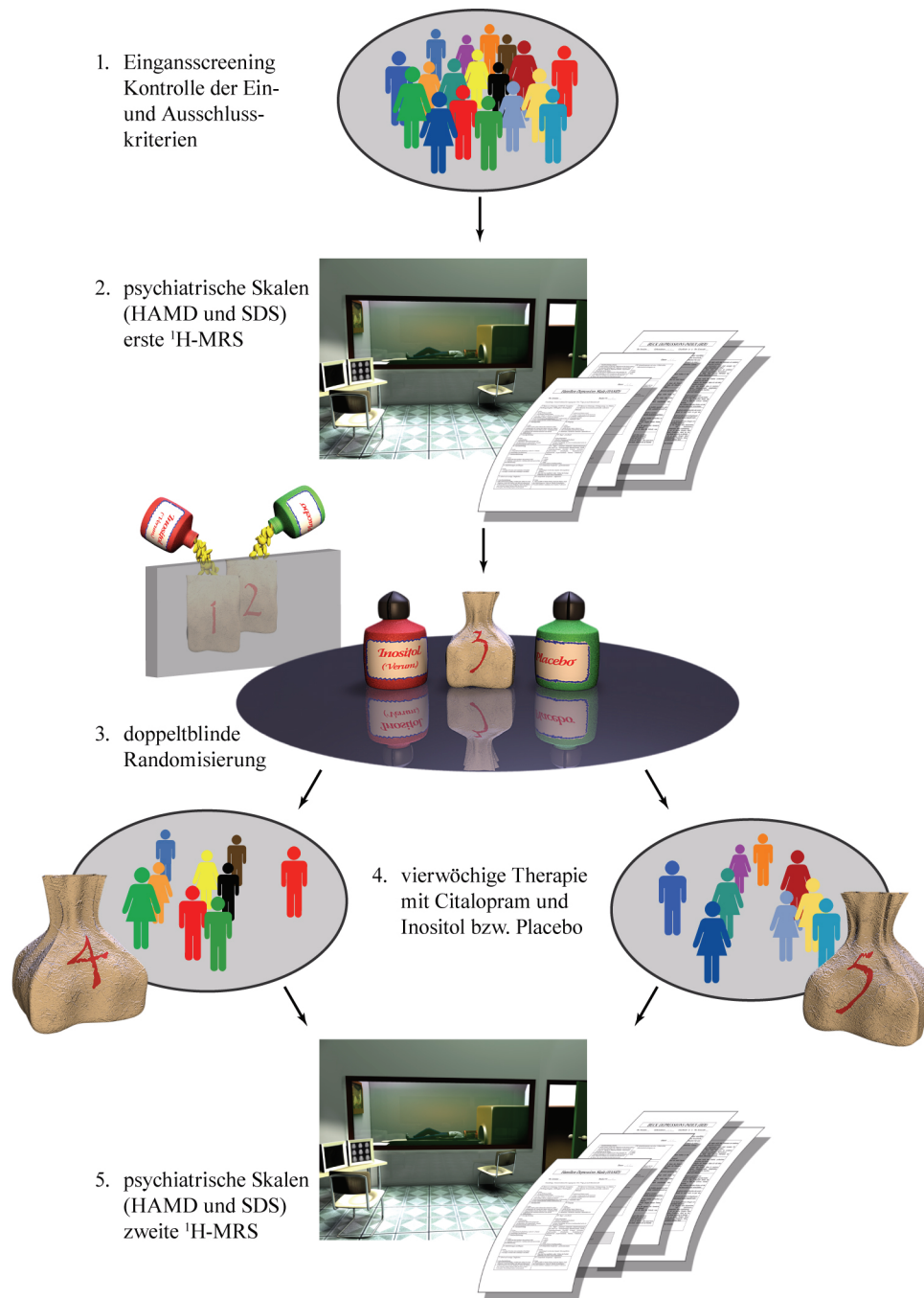


Abb. 4-1: Schematische Übersicht des Studiendesigns

Alle Patienten in Gruppe A nahmen in den folgenden vier Wochen täglich eine Dosis von 12 g Inositolpulver morgens und 6 g Inositolpulver abends oral zu sich. Gruppe B wurde über den gleichen Zeitraum mit äußerlich dem Verum-Präparat identischem Pulver mediziert, das jedoch aus Placebo (Glukose) mit gleichem Gewicht bestand.²⁶ Zusätzlich wurden die Patienten

26. Das Inositolpulver und die Placebopräparation wurden von der Anstaltsapotheke der Medizinischen Universität Wien gewogen und randomisiert verpackt.

in beiden Gruppen am Studienbeginn auf Citalopram in einer Dosierung von initial zehn bis 20 mg eingestellt. Außer der Medikation mit Citalopram war lediglich eine symptomatische Einnahme von Benzodiazepinen (Alprazolam bis 0,5 mg, Lorazepam bis 2,5 mg, Oxazepam bis 50 mg) möglich.

Während des Behandlungszeitraumes erfolgten wöchentliche ambulante psychiatrische Kontrollen. Im Rahmen dieser Kontrolltermine konnte die Dosis des Citalopram bis zu einer Höchstdosis von 60 mg gesteigert werden.

Vier Wochen nach individuellem Studienstart unterzogen sich die teilnehmenden Patienten neuerlich einer ausführlichen psychiatrischen Exploration, die wiederum eine objektivierende Messung des depressiven Schweregrades anhand der HAMD-Skala und der SDS beinhaltete. Am selben Tag fand die zweite ¹H-MRS statt. Die Daten dieses Messzeitpunktes werden im Folgenden als „Nach-Therapie-Daten“ bezeichnet. Abbildung 4-1 zeigt den Studienablauf in schematischer Übersicht.

Im Anschluss an die Studie wurden die Patienten, je nach krankheitsbedingter Notwendigkeit, ambulant weiterbetreut und medikamentös antidepressiv weiterbehandelt.

4.3 ¹H-MRS-Messung, Voxelplatzierung

Die Planung der ¹H-MRS und deren technische Umsetzung wurde von der NMR-Gruppe des Institutes für Medizinische Physik der Medizinischen Universität Wien unter Leitung von Professor Dr. Ewald Moser übernommen. Der die ¹H-MRS-Untersuchungen durchführende und auswertende Physiker war Dr. Stefan Gruber. Die Messungen und Spektrenauswertungen wurden am 3,0-T-Forschungsgerät des Kompetenzzentrums Hochfeld-MR durchgeführt. Zu Teilen war an den Untersuchungen auch Dr. Vladimir Mylnarik und an der Auswertung Dr. Andreas Stadlbauer beteiligt. Eine ausführliche Darstellung des technisch-physikalischen Procedures wurde vor Studienabschluss unter Berücksichtigung der bis dahin erfassten Patienten- bzw. Probandendaten (n = 2x17) bereits andernorts veröffentlicht ([Gruber 2003a](#)).

Für die ¹H-MRS wurde ein Magnet-Resonanz-Scanner²⁷ und die vom Hersteller bereitgestellte Standard-Kopfspule verwendet. Die Feldstärke des Gerätes betrug drei Tesla. Es wurden rechts und links präfrontal Voxel von zwei Zentimeter Kantenlänge (8 ml) untersucht. Die Voxel lagen ganz überwiegend in der weißen Substanz der Frontallappen.

27. Medspec S300-DBX, Bruker Medical Inc., Ettlingen, Deutschland.

Die Platzierung des Voxels erfolgte unter Ansicht der coronaren und axialen Schichtführung. Die axiale Lokalisation der Voxel ist in Abbildung 4-3 zu sehen. Die Platzierung der zu untersuchenden Voxel wurde intraindividuell – zwischen Erst- und Zweituntersuchung – und interindividuell möglichst konstant gehalten. Ergaben die gleichzeitig erfassten MRT-Bilder strukturelle Unregelmäßigkeiten, so galt dies als Ausschlussgrund für den jeweiligen Probanden oder Patienten.

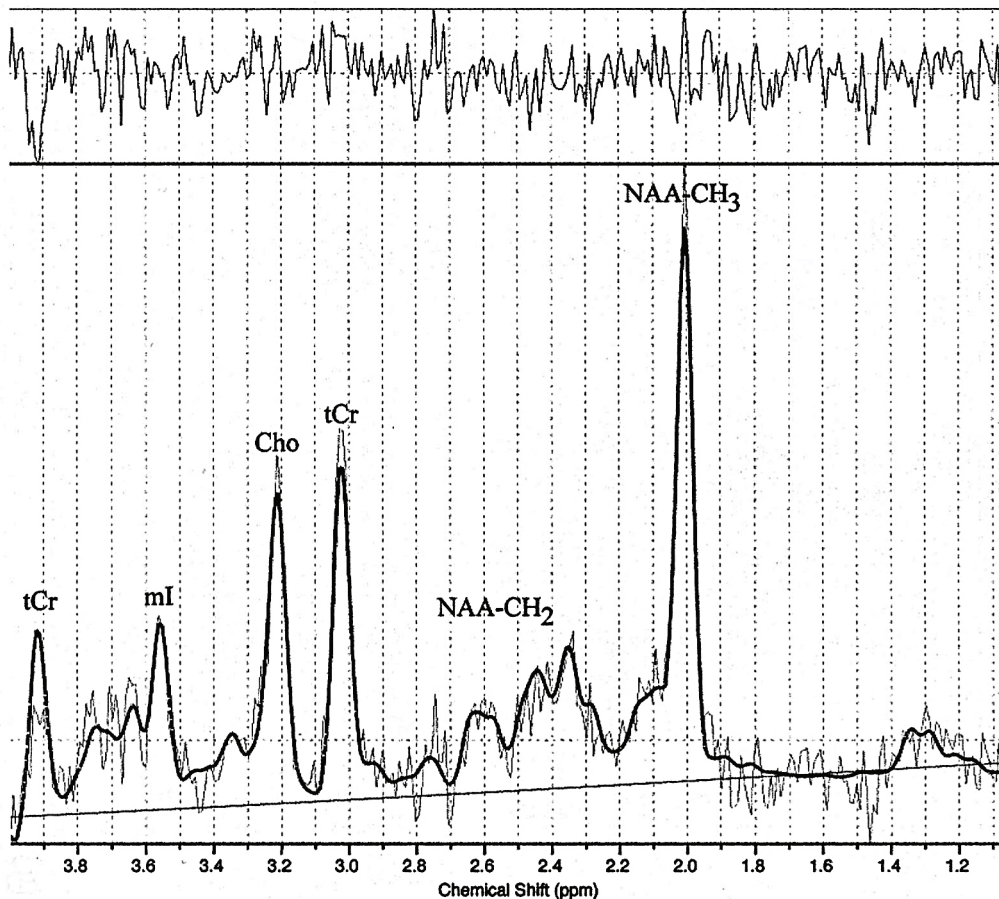
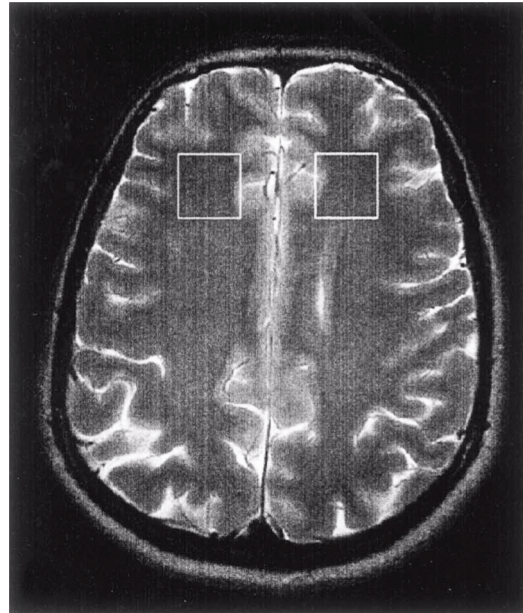


Abb. 4-2: Beispiel eines im Rahmen der Studie erfassten Protonen-Resonanzspektrums. Eingezeichnet sind nur die in der Studie eingehender untersuchten Substanzen. Die dünne Linie im unteren Bildbereich entspricht den in vivo gemessenen Resonanzfrequenzen. Die dickere Linie stellt das mit Hilfe des LC-Modells errechnete Frequenzspektrum dar. Im oberen Bildbereich findet sich das Residuum, d. h. die Kurve der Differenzen zwischen in-vivo-Spektrum und LC-Modell.

Die spektroskopische Messung erfolgte mit einer „Stimulated Echo Acquisition Mode“-Sequenz (STEAM). Es wurden 64 Messungen gemittelt, wobei die Echozeit (TE) 20 Millisekunden und das Wiederholungsintervall (TR) sechs Sekunden betrug. „Chemical-Shift-selekti-

ve“ (CHESS) Pulse unterdrückten das Wassersignal selektiv und führten zu auswertbar hohen Peaks für die zu quantifizierenden Metabolite. Darüber hinaus wurde das Wassersignal in vier gemittelten Messungen ohne CHESS-Unterdrückungspulse quantifiziert.

Abb. 4-3: Voxelplatzierung in der weißen Substanz
des rechten und linken Frontallappens
(axiale Schichtführung, T₂-Gewichtung)



Die absoluten Konzentrationen von tCr (= Cr + PCr), Cho, mI und NAA wurden anhand des als interner Standard erfassten Wassersignals mit Hilfe des LC-Modells (Version 5.2-2)²⁸ errechnet. Grundlage für die Berechnung waren Messungen standardisierter in-vitro-Konzentrationen von Cr (50 mM), Glycerophospho-Cho (25 mM), Phospho-Cho (50 mM), mI (200 mM), sI (50 mM), NAA (50 mM) und weiteren Substanzen mit den gleichen Untersuchungsparametern wie diejenigen der späteren ¹H-MRS-Studie an Patienten (Gruber 2003a). Für die Absolutquantifizierung anhand des Wassersignals als internem Standard wurden die Messwerte mit einem Skalierungsfaktor f_s multipliziert. f_s setzt sich aus der normalisierten Signalintensität der Probemessungen (P_{norm}) und der normalisierten Signalintensität der in-vivo-Wassermessung (W_{norm}) zusammen:

$$f_s = \frac{P_{norm}}{W_{norm}} \quad \text{Gl. 2-11}$$

Dabei errechnet sich P_{norm} folgendermaßen:

$$P_{norm} = \frac{A_{met}}{N_{1H_{met}} \cdot C_{met} \cdot k_{met}} \quad \text{Gl. 2-12}$$

A_{met} Fläche unter der Kurve der im Gehirn gemessenen Resonanzfrequenz

$N_{1H_{met}}$. . Anzahl der Protonen, die zur Resonanzschwingung beitragen, für Wasser: $N_{1H_{met}}(H_2O) = 2$

C_{met} Konzentration des Metabolits in der Probemessung

k_{met} Dämpfungsfaktor

28. Die Software-Version 5.2-2 findet sich auf der Internetseite <http://www.s-provencher.com/pages/lcmodel.shtml>. Die aktuelle Versionsnummer ist V6.1. Die grundlegende Veröffentlichung zur Analysesoftware findet sich bei Provencher 1993.

Daraus ergibt sich für W_{norm} die Formel:

$$W_{norm} = \frac{A_{H_2O}}{2 \cdot C_{H_2O} \cdot k_{H_2O}} \quad \text{Gl. 2-13}$$

A_{H_2O} . . . Fläche der im Gehirn gemessenen Resonanzfrequenz

C_{H_2O} . . . Normalkonzentration des Wassers in der weißen Substanz, $C_{H_2O} = 35880 \text{ mM}$ (Gruber 2003b)

k_{H_2O} . . . Dämpfungsfaktor

A_{met} und A_{H_2O} wurden gemessen und mit Hilfe des LC-Modells errechnet. Die Dämpfungsfaktoren waren für alle Messungen konstant.

Als Qualitätskriterien galt eine SNR von mindestens vier und eine „Full-Line-Width-At-Half-Maximum“ FWHM von maximal 0,075 ppm. Erfüllte ein Spektrum diese Kriterien nicht, wurde es als Drop-out gewertet.²⁹

4. 4 Statistik

4. 4. 1 Fallzahlberechnung

Die Fallzahlberechnung basiert auf den gemessenen signifikanten Unterschieden der aus des mI/tCr-Quotienten in der dieser Studie vorausgehenden Untersuchung (Frey 1998), wobei als Irrtumswahrscheinlichkeiten die für einen Fehler erster Ordnung $\alpha = 0,05$ und für einen Fehler zweiter Ordnung $\beta = 0,1$ angenommen wurde.

Die Fallzahl N errechnete sich nach folgender Formel:

$$N \geq 2 \cdot \frac{W_{0,99}}{\Delta AB} \quad \text{Gl. 2-14}$$

N Fallzahl

$W_{0,99}$. . . Rahmen für 99 Prozent aller Werte

ΔAB . . . als relevant erachtete Differenz

In der vorausgehenden Studie, die mit 1,5 T Feldstärke durchgeführt wurde, lagen bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollpersonen ($N = 2 \times 22$) die Mittelwerte des mI/tCr-Quotienten bei $0,45 \pm 0,06$. Das Maximum lag bei 0,61, das Minimum bei 0,36. Die Datenanalyse zeigte zwischen zwei Subgruppen einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) bei

29. Vgl. Kapitel „2. 1. 6 Signal-Rausch-Verhältnis und Linienbreite“ ab Seite 11.

einer Differenz von 0,05. Der Rahmen, in dem 99 Prozent der Variablen enthalten sein würden, wurde demnach mit $W_{0,99} = 0,25$ angenommen. Die als relevant erachtete Differenz ΔAB lag bei 0,075.

Damit ergab sich eine Fallzahl von 22 Patienten pro Gruppe. Die verbesserte Messmethodik der Absolutquantifikation und der höheren Feldstärke von 3,0 T sollte möglicherweise auch bei einer etwas niedrigeren Fallzahl statistisch signifikante Aussagen liefern können.

4. 4. 2 Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung wurde die Software Excel XP sowie SPSS für Windows, Version 11.5.1, verwendet.

Für die Analyse der nichtparametrischen Werte von Baseline- und Nach-Therapie-Daten der HAMD- und SDS-Skalen wurde der Wilcoxon-Test für den intraindividuellen und der Mann-Whitney-U-Test für den interindividuellen Vergleich herangezogen. Bei gegebener Normalverteilung nichtparametrischer Skalenwerte (Test nach Kolmogorov-Smirnov) wurden zusätzlich als Validitätsprüfung mit Student-T-Tests für gepaarte bzw. unabhängige Stichproben getestet.

Die gemessenen Konzentrationen der Metabolite wurden ebenfalls mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests hinsichtlich der Normalverteilung überprüft. Vorbereitend wurde die Varianzgleichheit mit dem Verfahren nach Levene getestet. Um Differenzen der Metabolitenkonzentrationen zwischen Patienten und alters- und geschlechtsgematchten gesunden Kontrollpersonen zu prüfen, wurden die Baseline- und Nach-Therapie-Daten der Metabolitenkonzentrationen einem zweiseitigen Student-T-Test für paarweise – weil gematcht – und für unabhängige Stichproben – als zusätzliche Validitätsprüfung – unterzogen. Abhängig von Varianzhomogenität oder -inhomogenität wurde der entsprechende Student-T-Test berechnet. Darüber hinaus sollten Entwicklungen der Metabolitenkonzentrationen zwischen Baseline- und Nach-Therapie-Daten detektiert werden. Auch hierfür wurden Student-T-Analysen für gepaarte Stichproben – aufgrund des intraindividuellen Vergleiches – varianzabhängig kalkuliert.

Korrelationsanalysen zwischen psychiatrischen Skalenwerten (HAMD, SDS) und Konzentrationsmessungen wurden nach Spearman, zwischen Alter, Krankheitsdauer und Konzentrationswerten nach Pearson durchgeführt.

Nach Abschluss der Studie ließen sich aus den Studienteilnehmern Subgruppen bilden, so dass auch Konzentrationsunterschiede zwischen Plazebo- und Verum-(Inositol-)Gruppe, zwischen Therapierespondern und Therapie-Non-Respondern sowie zwischen Patienten mit erst-

maliger depressiver Episode (ICD-10: F32) und Patienten mit rezidivierender Depression (ICD-10: F33) statistisch analysiert werden konnten. Für diese Berechnungen wurden Student-T-Tests für unabhängige Stichproben verwendet.

Im Kapitel „5 Ergebnisse“ folgt jeder Mittelwertangabe jeweils mit dem Zeichen \pm die berechnete einfache Standardabweichung. Für die Gesamtgruppen werden im Text die Metabolite immer mit den jeweiligen mittleren Konzentrationen und deren Standardabweichungen angegeben. Zusätzlich wird der Mittelwert der paarweisen absoluten Differenzen und dessen Standardabweichung berechnet. Treten Signifikanzen oder Trends auf, so wird auch die relative Differenz als Prozentwert angegeben und eine grafische Darstellung der Ergebnisse angefügt. In den Subgruppenanalysen werden die errechneten Mittelwerte und Standardabweichungen entweder nur jeweils im Text angeführt oder bei auftretenden Signifikanzen oder Trends nur grafisch dargestellt. Bei Signifikanzen in den Subgruppenanalysen werden im Text die Signifikanzniveaus und Trends beschrieben. Signifikante Unterschiede werden um die Angabe der absoluten und relativen Differenzen ergänzt.

5 Ergebnisse

5. 1 Baseline-Daten

5. 1. 1 Patienten- und Probandenbeschreibung

Die Patienten- sowie die Kontrollgruppe bestanden aus je 14 Frauen und zehn Männern. Die Altersverteilung der Teilnehmer bewegte sich zwischen 19 und 59 Jahren. Der Altersdurchschnitt lag in der Patientengruppe bei $36,6 \pm 11,5$ Jahre, in der Kontrollgruppe bei $36,3 \pm 10,4$ Jahren. Alle Teilnehmer waren Rechtshänder.

Die Patientengruppe unterteilte sich in zwölf Patienten, die unter einer ersten depressiven Episode bei unipolarer depressiver Störung litten (ICD-10 F32), und weiteren zwölf Patienten, bei denen eine unipolar rezidivierende depressive Störung (ICD-10 F33) vorlag.³⁰ Die Schwere der Episode wurde mit Hilfe der HAMD- und der SDS-Skala objektiviert. Zu Studienbeginn lag der mittlere HAMD-Gesamtscore der Patientengruppe bei $25,6 \pm 5,0$ (minimal 18, maximal 35 Punkte) und der SDS-Gesamtscore bei $52,0 \pm 7,2$ (minimal 40, maximal 63 Punkte). In der Kontrollgruppe wurde zum Ausschluss einer Depression bei allen Teilnehmern die SDS erhoben. Im Mittel ergab sich für die Kontrollgruppe ein Punktwert von 23 ± 2 .

30. Die Aufteilung in gleich große Gruppen ergab sich zufällig.

Tabelle 2-3: Patientendaten zu Studienbeginn

Nummer	Alter (Jahre)	Geschlecht	Krankheits- dauer (Jahre)	Diagnose (ICD-10)	HAMD- Gesamt- score	SDS- Gesamt- score
1	59	weiblich	42	F33	24	47
2	38	weiblich	20	F33	22	40
3	57	weiblich	3	F33	24	62
4	25	männlich	0	F32	25	49
5	19	weiblich	0	F32	22	52
6	56	weiblich	0	F32	24	55
7	33	männlich	10	F33	18	63
8	31	männlich	2	F33	28	61
9	25	weiblich	1	F32	23	40
10	30	weiblich	2	F33	28	51
11	49	männlich	1	F32	20	56
12	38	männlich	0	F32	35	59
13	31	männlich	10	F33	21	55
14	38	männlich	0	F32	24	47
15	33	männlich	4	F33	32	63
16	25	weiblich	0	F32	29	45
17	36	männlich	0	F32	19	47
18	21	weiblich	0	F32	23	49
19	27	männlich	8	F33	28	60
20	35	weiblich	0	F32	23	50
21	36	weiblich	0	F32	35	50
22	36	weiblich	2	F33	23	63
23	47	weiblich	22	F33	35	fehlend
24	53	weiblich	27	F33	29	fehlend
Mittelwert	38,58	n _w = 14	6,42	n _{F32} = 12	25,58	52,00
Std.abw.	± 11,45	n _m = 10	± 10,82	n _{F33} = 12	± 4,95	± 7,20

Tabelle 2-4: Baseline – Metabolitenkonzentrationen in der Patientengruppe^a

Nr.	linke Hemisphäre				rechte Hemisphäre			
	tCr	Cho	mI	NAA	tCr	Cho	mI	NAA
1	5,004	1,421	4,025	8,198	4,864	1,657	3,600	9,482
2	5,554	2,440	fehlend	8,497	5,819	1,491	5,861	8,851
3	6,547	1,737	5,679	8,800	7,099	1,490	5,067	7,726
4	fehlend	fehlend	fehlend	fehlend	6,211	fehlend	5,578	10,363
5	6,253	1,494	4,643	9,104	fehlend	fehlend	fehlend	fehlend
6	fehlend	fehlend	fehlend	fehlend	4,845	1,146	3,919	7,236
7	7,901	1,265	4,695	7,987	6,009	1,310	4,125	7,760
8	6,913	1,588	3,714	7,761	6,770	1,452	4,868	8,175
9	6,416	1,269	2,908	8,884	5,457	0,749	3,092	8,912
10	5,926	1,656	4,060	7,489	5,224	1,335	4,178	7,310
11	5,123	1,676	6,372	8,400	5,341	1,568	4,546	7,754
12	4,460	1,435	4,160	8,524	4,437	1,472	2,823	6,614
13	4,714	1,508	3,572	7,385	3,863	1,527	3,272	6,756
14	4,788	1,649	2,925	7,372	4,993	1,602	3,128	8,762
15	4,554	1,367	5,187	7,628	4,221	1,523	3,010	6,359
16	4,940	1,367	4,002	6,518	4,938	0,939	3,310	7,033
17	4,633	1,703	5,096	7,356	4,402	1,415	4,216	7,229
18	4,956	1,119	3,596	7,684	4,392	1,128	3,746	6,630
19	5,565	1,751	4,723	7,273	5,527	1,957	4,986	7,932
20	5,616	1,399	3,902	10,426	fehlend	fehlend	fehlend	fehlend
21	5,478	2,044	5,081	9,262	4,319	1,688	3,252	7,240
22	4,109	1,415	3,760	8,309	4,692	1,454	3,847	9,149
23	6,556	1,779	3,797	7,887	6,354	1,390	4,677	7,839
24	6,561	1,617	5,104	6,809	6,683	1,857	6,443	7,092
Mittelwert	5,571	1,577	4,333	8,071	5,294	1,436	4,161	7,827
Std.abw.	± 0,961	± 0,285	± 0,892	± 0,892	± 0,917	± 0,269	± 0,996	± 1,043

a. Konzentrationsangaben in mmol/kg ww.

Tabelle 2-5: Metabolitenkonzentrationen in der Kontrollgruppe^a

Nr.	linke Hemisphäre				rechte Hemisphäre			
	tCr	Cho	mI	NAA	tCr	Cho	mI	NAA
1	5,328	1,896	4,283	7,450	5,004	1,784	4,573	8,406
2	5,074	1,523	5,039	7,453	4,435	1,497	4,492	7,443
3	4,849	1,583	4,117	7,778	4,781	1,218	4,135	6,794
4	5,290	1,504	3,967	7,610	4,349	1,800	3,922	7,585
5	4,157	1,226	3,982	7,670	4,482	1,045	4,011	6,795
6	fehlend	fehlend	fehlend	fehlend	4,952	1,683	5,059	6,188
7	4,974	2,002	4,713	7,657	4,573	1,368	4,584	7,172
8	5,124	1,710	4,283	7,109	4,522	1,559	4,097	8,102
9	4,506	1,126	3,961	6,054	4,611	0,921	3,555	7,249
10	5,475	1,097	4,735	8,443	3,696	1,492	3,193	7,554
11	4,745	1,596	5,231	7,413	4,988	1,811	6,493	9,119
12	5,095	1,746	5,367	9,755	4,614	1,057	4,853	7,170
13	5,196	1,733	4,424	7,337	5,093	1,530	3,233	7,583
14	5,800	1,781	4,248	7,874	4,785	1,403	3,153	7,633
15	4,500	1,367	4,093	7,703	3,982	1,365	4,123	7,493
16	4,148	1,075	3,264	7,155	4,198	0,846	3,246	6,892
17	4,556	1,488	4,335	6,962	3,772	1,319	4,240	7,239
18	4,384	1,271	3,755	7,111	4,270	1,333	3,532	7,819
19	6,731	2,067	3,092	8,489	4,652	2,356	4,177	9,297
20	4,280	1,426	4,099	6,664	3,924	1,220	3,858	7,317
21	3,822	1,412	3,439	7,700	3,915	1,286	3,728	6,883
22	4,963	1,783	5,142	7,399	4,226	1,693	5,490	7,787
23	4,454	1,666	4,246	7,138	4,680	1,019	2,614	5,826
24	4,597	1,819	3,241	8,199	fehlend	fehlend	fehlend	fehlend
Mittelwert	4,872	1,561	4,220	7,571	4,457	1,418	4,103	7,450
Std.abw.	± 0,629	± 0,282	± 0,626	± 0,719	± 0,405	± 0,346	± 0,854	± 0,793

a. Konzentrationsangaben in mmol/kg ww.

Die Subgruppe der Männer wies einen mittleren HAMD-Score von $25,0 \pm 5,7$ und einen SDS-Score von $54,0 \pm 7,0$ auf. Bei den teilnehmenden Patientinnen fand sich im Schnitt ein HAMD-Score von $26,0 \pm 4,5$ und ein SDS-Score von $50,3 \pm 7,8$. Zwischen beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied der Depressionsskalen (Mann-Whitney-U-Test).

In der Subgruppe mit der ICD-10 Diagnose F32 war zur Baseline-Untersuchung ein HAMD-Score von $25,2 \pm 5,2$ und ein SDS-Score von $49,9 \pm 5,1$ zu ermitteln, in der Gruppe mit der Diagnose F33 lag der HAMD-Score zur Baseline bei $26,0 \pm 4,9$ und ein SDS-Score von $54,5 \pm 8,7$. Zwischen beiden Gruppen fand sich weder beim HAMD- noch beim SDS-Score ein signifikanter Unterschied.

Die Patienten litten im Durchschnitt $6,4 \pm 10,8$ Jahre an einer depressiven Störung (minimal 0, maximal 42 Jahre). In der Subgruppe mit der Diagnose einer rezidivierend depressiven Störung (ICD-10 F33) ergaben sich ebenfalls breit gestreute Werte: $12,7 \pm 12,6$ Jahre. Die Einzeldaten für jeden Patienten sind in Tabelle 2-3 aufgeführt.

5. 1. 2 ^1H -MRS-Untersuchung

Im Rahmen der Baseline-Daten entsprachen in der Patientengruppe von den 48 Einzel-Voxel-Spektren (24 links, 24 rechts frontal) vier Spektren nicht den angeführten Qualitätskriterien³¹ (zwei Spektren in der linken und zwei in der rechten Hemisphäre). In der Kontrollgruppe konnten zwei Spektren (ein Spektrum links, ein Spektrum rechts) nicht verwertet werden. Die vollständige Auflistung der Messwerte findet sich in den Tabellen 2-4 und 2-5.

a) Fallzahlen zur statistischen Analyse

Die gemessenen Absolutkonzentrationen der zwei Gruppen wurden mit dem Student-T-Test für gepaarte Stichproben (für die linke Hemisphäre: $n_{\text{Patienten vs. Kontrollen}} = 2 \times 22$, für die rechte Hemisphäre $n_{\text{Patienten vs. Kontrollen}} = 2 \times 21$) sowie mit dem Student-T-Test für unabhängige Stichproben (für beide Hemispähren: $n_{\text{Patienten}} = 22$ gegen $n_{\text{Kontrollen}} = 23$) analysiert. Die Diagnosesubgruppen F32 und F33 enthielten jeweils 12 Patienten. Aufgrund der nicht verwertbaren Messresultate ergeben sich für die paarweise Testung für die linke Hemisphäre $n_{\text{F32 vs. Kontrollen}} = 2 \times 10$, $n_{\text{F33 vs. Kontrollen}} = 2 \times 12$, für die rechte Hemisphäre $n_{\text{F32 vs. Kontrollen}} = 2 \times 10$, $n_{\text{F33 vs. Kontrollen}} = 2 \times 11$. Beim direkten, nicht gematchten Vergleich zwischen F32 und F33 ergibt sich für die linke und die rechte Seite jeweils ein $n_{\text{F32}} = 10$ gegen $n_{\text{F33}} = 12$.

31. Vgl. im Kapitel „4. 3 ^1H -MRS-Messung, Voxelplatzierung“ Absatz auf Seite 29.

b) Absolutquantifikation von Cholin

Die Cho-Konzentrationen unterschieden sich zwischen Patienten (links: $1,577 \pm 0,258$ mmol/kg ww, rechts: $1,436 \pm 0,279$ mmol/kg ww) und Kontrollen (links: $1,561 \pm 0,282$ mmol/kg ww, rechts: $1,418 \pm 0,346$ mmol/kg ww) in den Baseline-Daten in beiden Hemisphären nicht signifikant. Auf eine grafische Darstellung der Resultate wird daher verzichtet. Die Konzentrationsdifferenz³² zwischen beiden Gruppen betrug rechnerisch im Durchschnitt links $0,014 \pm 0,382$ mmol/kg ww und rechts $-0,097 \pm 0,467$ mmol/kg ww.

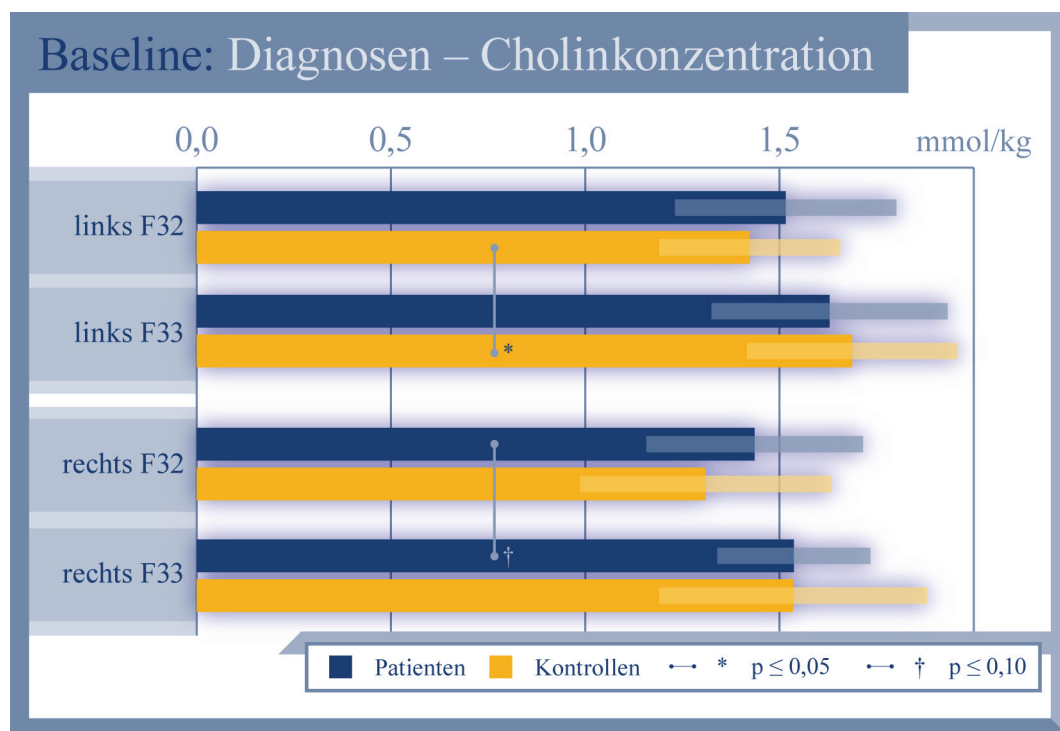


Abb. 5-1: Diagnose-Subgruppenanalyse der Cho-Konzentrationen,³³ Angaben zu den genauen p-Werten finden sich im Text

Die Diagnose-Subgruppen zeigten bei der Gegenüberstellung F32 gegen F33 mittels Student-T-Test für unabhängige Stichproben für die Cho-Konzentration im Voxel der linken Hemisphäre keinen signifikanten Unterschied. Für die rechte Hemisphäre war ein Trend zu höheren Werten der F33- gegenüber der F32-Subgruppe ($p_{F32 \text{ vs. } F33} = 0,08$) nachweisbar. Dieses Resultat wird allerdings durch den signifikanten Cho-Konzentrationsunterschied beim Vergleich der Kontrollsubgruppen (links: $p_{\text{Kontrollen F32 vs. Kontrollen F33}} = 0,02$, rechts: n. s..

32. Die im Folgenden angegebenen Differenzen errechnen sich jeweils als mittelwerte der paarweisen Subtraktion der Werte der Patienten vor Therapie abzüglich der Werte der zugeordneten Kontrollpersonen.

33. Zur n-Anzahl der einzelnen Gruppen und den angewendeten Testverfahren (Student-T-Test für abhängige bzw. unabhängige Stichproben) siehe Kapitel „5. 1. 2 a) Fallzahlen zur statistischen Analyse“ ab Seite 35.

Student-T-Test für unabhängige Stichproben) relativiert, die sich als im Grunde homogene Gesamtgruppe in der Subgruppenanalyse nicht unterscheiden sollte. Die Analysedaten veranschaulicht Abbildung 5-1. Im paarweisen Vergleich zwischen Patienten und Kontrollpersonen, getrennt nach Diagnosegruppen, konnte keinerlei signifikante Cho-Differenz gefunden werden.

Zwischen den Cho-Konzentrationen links bzw. rechts ließ sich keine signifikante Korrelation mit dem Alter oder – in der Patientengruppe – der Krankheitsdauer, dem HAMD- oder dem SDS-Gesamtscore nachweisen.

c) Absolutquantifikation von Creatin

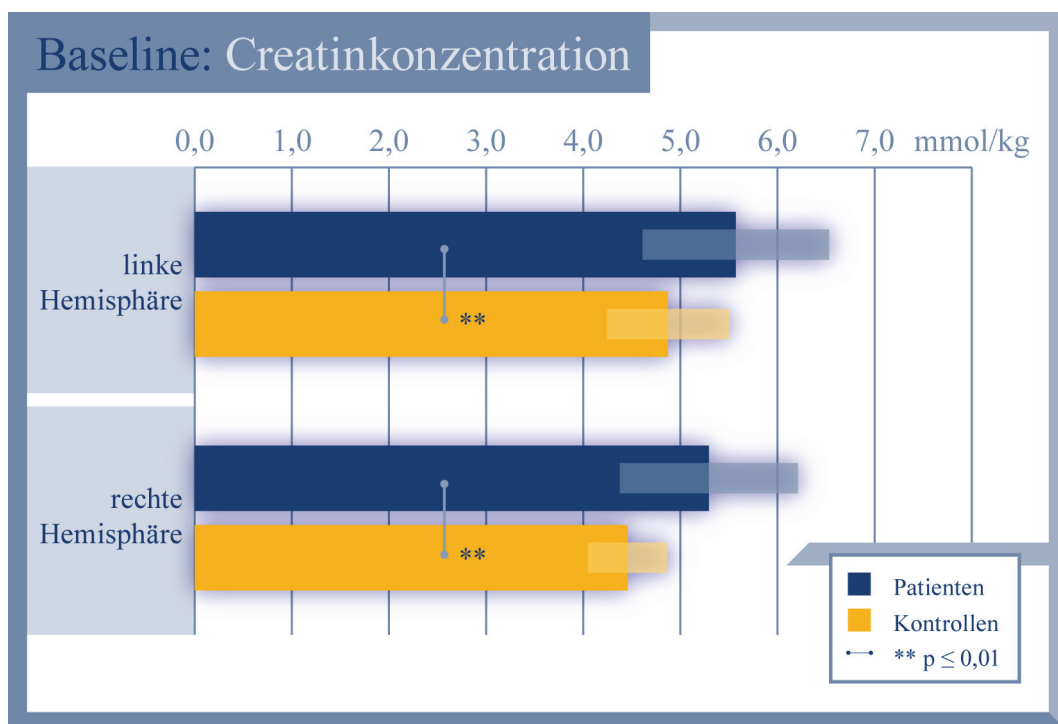


Abb. 5-2: Diagramm der tCr-Konzentrationen der Gesamtgruppe in der Baselineuntersuchung,³⁴ Angaben zu den genauen p-Werten finden sich im Text

Zwischen Patienten und Kontrollen fanden sich in den Baseline-Daten in beiden Hemisphären jeweils signifikante Unterschiede der tCr-Konzentrationen. Die Patientengruppe wies einen höheren präfrontalen tCr-Gehalt (links: $5,571 \pm 0,961$ mmol/kg ww, rechts: $5,294 \pm 0,917$ mmol/kg ww) auf als die gesunden Kontrollen (links: $4,872 \pm 0,629$ mmol/kg ww, rechts: $4,457 \pm 0,405$ mmol/kg ww). Es errechnete sich für die linke Hemisphäre links ein $p_{\text{Patienten vs. Kontrollen}} = 0,01$ und für die rechte ein $p_{\text{Patienten vs. Kontrollen}} = 0,001$. Der Konzen-

34. Zur n-Anzahl der einzelnen Gruppen und den angewendeten Testverfahren (Student-T-Test für abhängige bzw. unabhängige Stichproben) siehe Kapitel „5. 1. 2 a) Fallzahlen zur statistischen Analyse“ ab Seite 35.

trationsunterschied war bei Berechnung des Student-T-Tests für paarweise und für unabhängige Stichproben gleichermaßen signifikant. Die Konzentration lag im Durchschnitt links $0,719 \pm 1,186$ mmol/kg ww und rechts $0,747 \pm 0,892$ mmol/kg ww höher. Daraus errechnet sich eine Konzentrationserhöhung bei den Patienten im Vergleich zu den Probanden um 14,8 Prozent links und um 16,8 Prozent rechts. Links präfrontal wiesen 16 Patienten eine höhere tCr-Konzentration als die Kontrollpersonen auf, rechts 17 Patienten.

Zusätzlich wurden die Baseline-Daten in Diagnosegruppen aufgeteilt, miteinander verglichen und getrennt analysiert. Dabei fand sich im Vergleich zwischen den Gruppen F32 und F33 lediglich rechts ein Trend hin zu erhöhter tCr-Konzentration in der F33-Gruppe ($p_{F32 \text{ vs. } F33} = 0,08$, Student-T-Test für unabhängige Stichproben), links war der Unterschied nicht signifikant. Zur Überprüfung wurden auch die entsprechenden Kontrollsubgruppen miteinander verglichen, wobei sich überraschenderweise auch hier ein Trend zu erhöhter tCr-Konzentration allerdings in der linken Hemisphäre der F33-Kontrollpersonen ergab ($p_{\text{Kontrollen F32 vs. Kontrollen F33}} = 0,06$, Student-T-Test für unabhängige Stichproben).

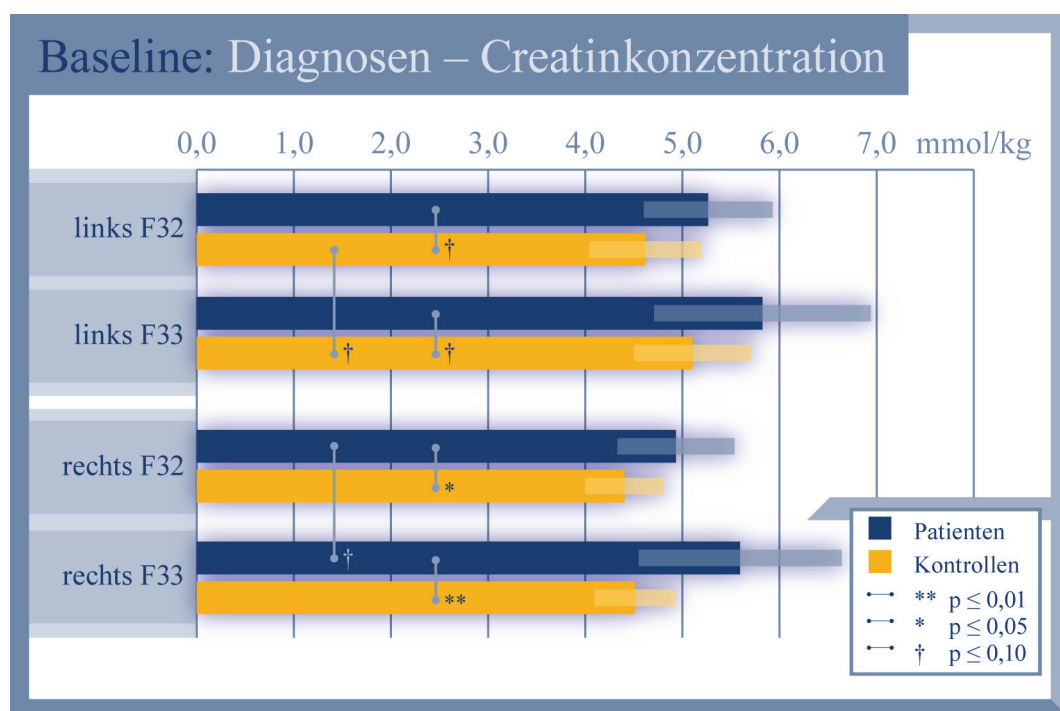


Abb. 5-3: Diagnose-Subgruppenanalyse der tCr-Konzentrationen,³⁵ Angaben zu den genauen p-Werten finden sich im Text

35. Zur n-Anzahl der einzelnen Gruppen und den angewendeten Testverfahren (Student-T-Test für abhängige bzw. unabhängige Stichproben) siehe Kapitel „5. 1. 2 a) Fallzahlen zur statistischen Analyse“ ab Seite 35.

Bei paarweisem Vergleich zwischen Patienten und Kontrollen waren in beiden Subgruppen F32 und F33 die Konzentrationsunterschiede links nur als Trend ($p_{F32} = 0,06$, $p_{F33} = 0,09$), rechts signifikant bzw. hoch signifikant ($p_{F32} = 0,03$, $p_{F33} = 0,01$). Abbildung 5-3 veranschaulicht die Ergebnisse der Subgruppenanalyse.

Zwischen den tCr-Konzentrationen links bzw. rechts ließ sich keine signifikante Korrelation mit dem Alter oder – in der Patientengruppe – der Krankheitsdauer, dem HAMD- oder dem SDS-Gesamtscore nachweisen.

d) Absolutquantifikation von myo-Inositol

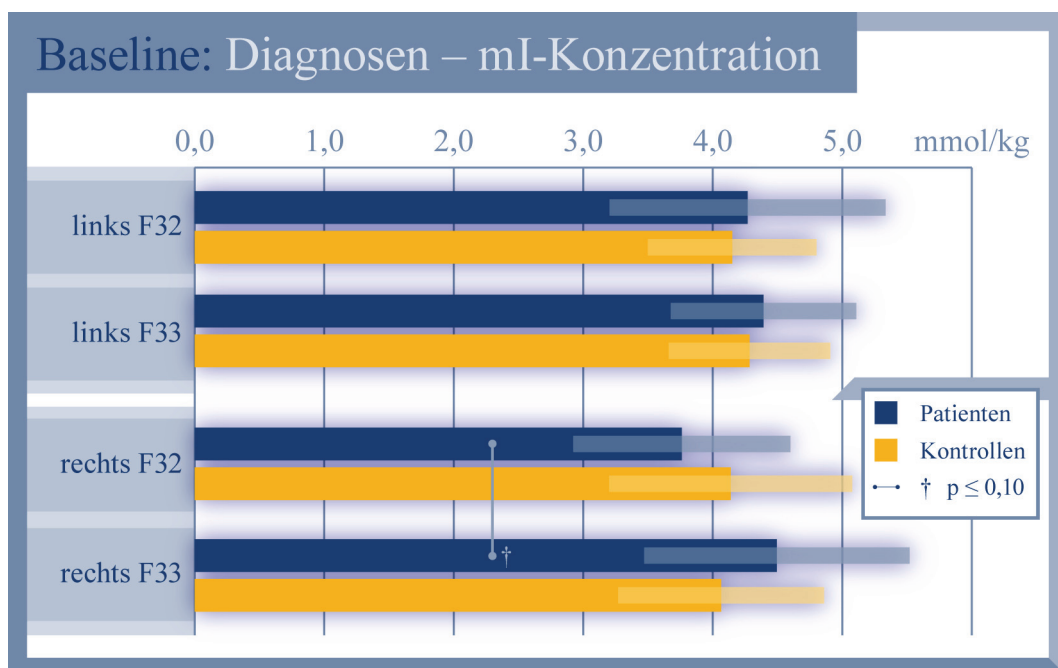


Abb. 5-4: Diagnose-Subgruppenanalyse der mI-Konzentrationen,³⁶ Angaben zu den genauen p-Werten finden sich im Text

Die Konzentrationen von mI zeigten zwischen der Patientengruppe (links: $4,333 \pm 0,879$ mmol/kg ww, rechts: $4,161 \pm 0,996$ mmol/kg ww) und den gesunden Probanden (links: $4,220 \pm 0,626$ mmol/kg ww, rechts: $4,103 \pm 0,854$ mmol/kg ww) im paarweisen Student-T-Test keine signifikanten Unterschiede. Die Differenzen zwischen Patienten und Probanden lagen im

36. Zur n-Anzahl der einzelnen Gruppen und den angewendeten Testverfahren (Student-T-Test für abhängige bzw. unabhängige Stichproben) siehe Kapitel „5. 1. 2 a) Fallzahlen zur statistischen Analyse“ ab Seite 35.

Mittel links bei $0,141 \pm 1,072$ mmol/kg ww und rechts bei $-0,066 \pm 1,155$ mmol/kg ww. Auf eine grafische Darstellung der Daten wird aufgrund fehlender Signifikanz an dieser Stelle verzichtet.

Die Gegenüberstellung der Diagnose-Subgruppen F32 gegen F33 mittels Student-T-Test für unabhängige Stichproben ergab für die mI-Konzentration in der linken Hemisphäre keinen signifikanten Unterschied. Für die rechte Hemisphäre war, wie schon bei Cho und tCr, wiederum ein Trend zu höheren Werten der F33-Subgruppe (links: n. s., rechts: $p_{F32 \text{ vs. } F33} = 0,08$) nachweisbar. In Abbildung 5-4 sind die Daten der Subgruppenanalyse dargestellt.

Im paarweisen Vergleich zwischen Patienten und Kontrollpersonen, getrennt nach Diagnosegruppen, konnten keine signifikanten mI-Differenzen gefunden werden. Auch bei den mI-Konzentrationen fand sich keine signifikante Korrelation zu Alter bzw. – in der Patientengruppe – zur Krankheitsdauer, dem HAMD- oder dem SDS-Gesamtscore.

e) Absolutquantifikation von N-Acetyl-Aspartat

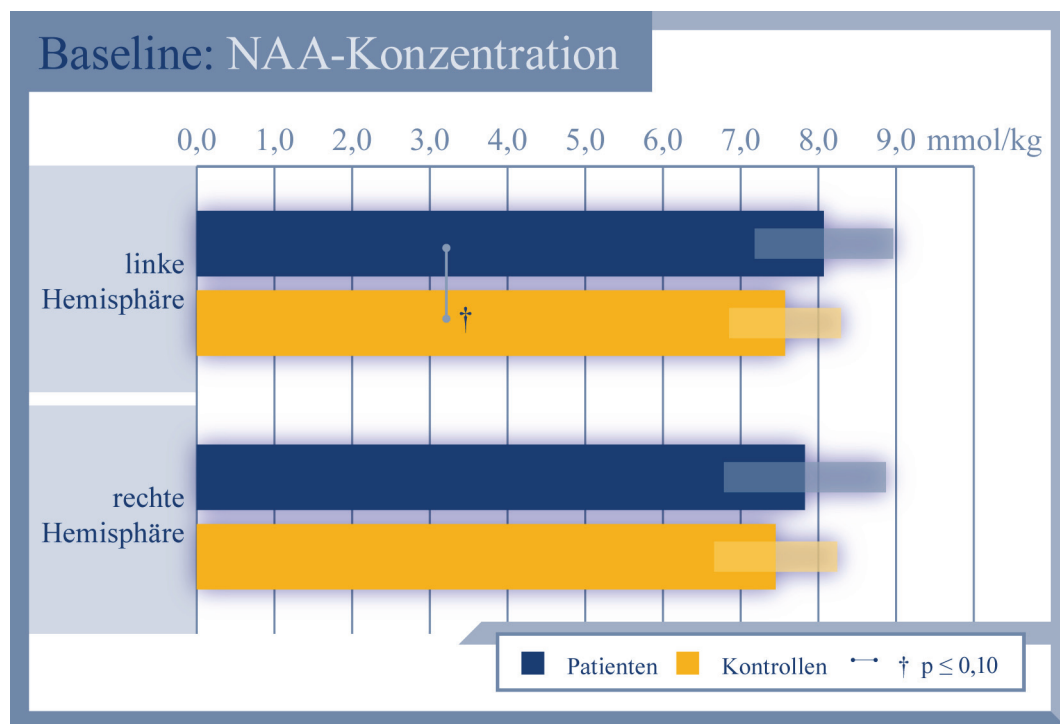


Abb. 5-5: Diagramm der NAA-Konzentrationen der Gesamtgruppe in der Baselineuntersuchung,³⁷ Angaben zu den genauen p-Werten finden sich im Text

37. Zur n-Anzahl der einzelnen Gruppen und den angewendeten Testverfahren (Student-T-Test für abhängige bzw. unabhängige Stichproben) siehe Kapitel „5. 1. 2 a) Fallzahlen zur statistischen Analyse“ ab Seite 35.

Die Messresultate für NAA ergaben beim paarweisen Vergleich mit dem Student-T-Test zwischen Patienten (links: $8,071 \pm 0,892$ mmol/kg ww, rechts: $7,827 \pm 1,043$ mmol/kg ww) und gesunden Probanden (links: $7,571 \pm 0,719$ mmol/kg ww, rechts: $7,450 \pm 0,793$ mmol/kg ww) für die linke Hemisphäre einen Trend zu erhöhten NAA-Konzentrationen (links: $p_{\text{Patienten vs. Kontrollen}} = 0,08$, rechts: n. s.). Die durchschnittliche Konzentrationsdifferenz zwischen Patienten und Probanden lag in der linken Hemisphäre bei $0,502 \pm 1,267$ mmol/kg ww, in der rechten bei $0,375 \pm 1,179$ mmol/kg ww. Diese Daten sind in Abbildung 5-5 verdeutlicht.

Die Subgruppenanalyse nach Diagnosegruppen ergab weder zwischen den Gruppen F32 und F33 (Student-T-Test für unabhängige Stichproben) noch zwischen Patientensubgruppen und zugeordneten Kontrollgruppen (Student-T-Test für paarweise Stichproben) signifikante Unterschiede. Es fand sich lediglich ein Trend für eine Differenz beim Vergleich zwischen den Patienten mit einer ICD-10-Diagnose F32 und den Kontrollpersonen ($p_{\text{F32 vs. Kontrollen}} = 0,096$). Abbildung 5-6 zeigt dieses Resultat grafisch.

Wiederum ergab sich keine signifikante Korrelation der gemessenen NAA-Konzentrationen zu Alter bzw. – in der Patientengruppe – zur Krankheitsdauer, dem HAMD- oder dem SDS-Gesamtscore.

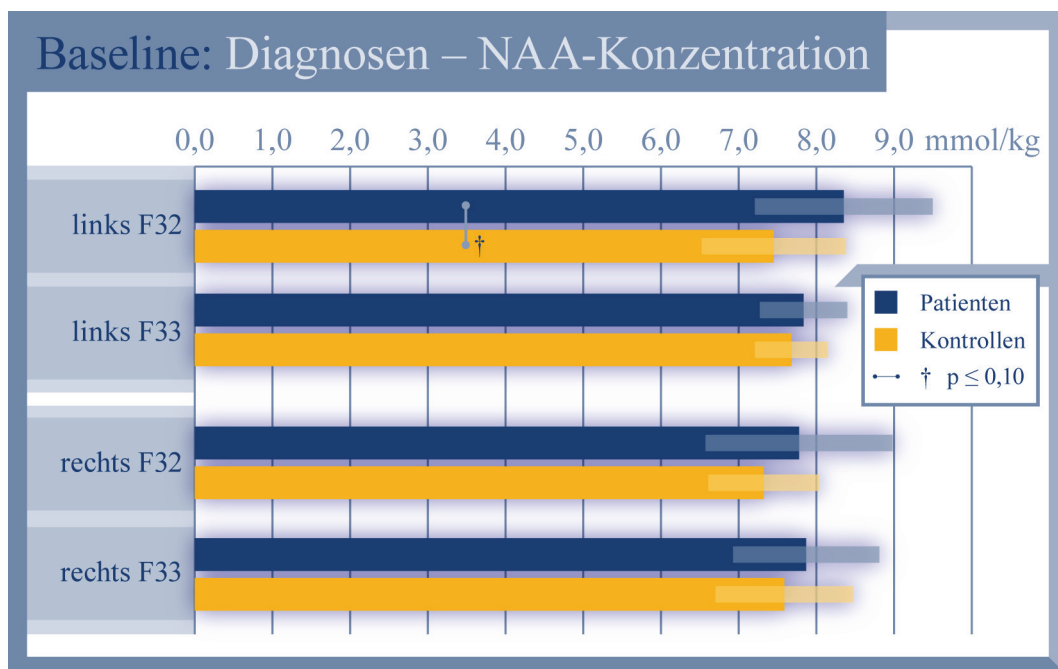


Abb. 5-6: Diagnose-Subgruppenanalyse der NAA-Konzentrationen,³⁸ Angaben zu den genauen p-Werten finden sich im Text

38. Zur n-Anzahl der einzelnen Gruppen und den angewendeten Testverfahren (Student-T-Test für abhängige bzw. unabhängige Stichproben) siehe Kapitel „5. 1. 2 a) Fallzahlen zur statistischen Analyse“ ab Seite 35.

f) Relativquantifikation anhand der tCr-Peaks

Bei der bisher üblichen Relativquantifikation wurde tCr als konstante Größe angesehen und als interner Standard verwendet.³⁹ Aus den gemessenen Absolutkonzentrationen lassen sich die entsprechenden Werte der Relativquantifikation errechnen. Tabelle 2-6 zeigt die errechneten Mittelwerte der gesamten Patienten- bzw. Probandengruppe, die Standardabweichungen und die sich ergebenden Signifikanzen.

Tabelle 2-6 bestätigt das Resultat der dieser Arbeit vorausgegangenen Studie (Frey 1998): Bei depressiven Probanden ist bei alters- und geschlechtsgemachtem Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen der rechts präfrontale mI/tCr-Quotient signifikant erniedrigt ($p = 0,002$). Aufgrund der absolutquantifizierten Daten lässt sich dieser signifikante Unterschied allerdings auf die Variation der tCr-Konzentration zurückführen. Die weiteren Signifikanzen in Tabelle 2-6 sind ebenfalls durch den tCr-Konzentrationsunterschied zwischen den Gruppen erklärbar und waren mit ähnlicher statistischer Auffälligkeit auch in der früheren Studie, die lediglich Resultate betreffende Hypothesen zu mI veröffentlichte, deutlich geworden. Diese Ergebnisse zu Cho und NAA wurden damals allerdings nicht publiziert.

Tabelle 2-6: Relativquantifikation (gegenüber tCr) der Einzelmetabolite an der Baseline

Metabolite	Patienten (Mittelwert \pm Std.abw.)	Probanden (Mittelwert \pm Std.abw.)	Signifikanz (Student-T, gepaart)
Cho/tCr links	0,281 \pm 0,070	0,321 \pm 0,047	† ($p = 0,07$)
Cho/tCr rechts	0,268 \pm 0,091	0,338 \pm 0,067	* ($p = 0,03$)
mI/tCr links	0,797 \pm 0,201	0,875 \pm 0,136	n. s.
mI/tCr rechts	0,785 \pm 0,118	0,925 \pm 0,179	** ($p = 0,002$)
NAA/tCr links	1,484 \pm 0,270	1,570 \pm 0,191	n. s.
NAA/tCr rechts	1,506 \pm 0,240	1,734 \pm 0,223	* ($p = 0,02$)

39. Vgl. im Kapitel „2. 1. 4 Fourier-Transformation und Quantifizierungstechniken“ Absatz auf Seite 10.

5. 2 Nach-Therapie-Daten

5. 2. 1 Patientenbeschreibung

a) Klinischer Verlauf

Von den 24 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, nahmen 20 Personen während der gesamten Studiendauer von vier Wochen an der Studie teil und absolvierten die komplette Eingangs- und Abschlussuntersuchung mit HAMD- und SDS-Scores sowie jeweils einer ¹H-MRS.

Von diesen 20 Personen waren zwölf weiblich und acht männlich. Das mittlere Alter lag bei $36,0 \pm 11,5$ Jahren. Die bei der Darstellung der Baseline-Daten⁴⁰ noch einbezogenen Patienten, welche die Studie nicht abgeschlossen haben, sind aus dem hier folgenden Vergleich zwischen Baseline- und Nach-Therapie-Daten ausgenommen.

Zwei Frauen (Patienten Nr. 23 und 24) brachen die Studie ab, da sie während der ersten ¹H-MRS-Untersuchung in der Röhre des MRS-Gerätes Beklemmungsgefühle entwickelten. Ein männlicher Patient beendete die Therapie mit Citalopram ohne Angabe von Gründen (Nr. 19). Die ¹H-MRS beider Hemisphären zu Studienabschluss eines weiteren männlichen Patienten (Nr. 8) konnte aufgrund von Bewegungsartefakten nicht ausgewertet werden. Alle Patienten, welche die Studie vorzeitig abbrachen, litten unter einer rezidivierenden depressiven Störung (ICD-10 F33).

Nach Studienende wurde der Therapieerfolg anhand des Abschluss-HAMD-Scores beurteilt. Zu Therapie-Respondern wurden alle Patienten gerechnet, deren HAMD-Gesamtscore sich halbiert hatte oder deren Score unter 14 lag. Tabelle 2-7 zeigt die Skalenwerte der Abschlussuntersuchung und die Zuordnung zur Verum- oder Plazebo-Gruppe, bzw. zur Gruppe der Responder oder Non-Responder. Abbildung 5-7 zeigt den Therapieverlauf für die Gesamtgruppe (n = 20) vor und nach vier Wochen Citalopram (bis maximal 60 mg pro Tag) unter zusätzlich täglicher Einnahme von Inositol (18 g pro Tag) oder Plazebo (18 g Glucose pro Tag).

Die männlichen Patienten hatten zu Studienende einen mittleren HAMD-Score von $15,3 \pm 9,8$ und einen SDS-Score von $48,1 \pm 11,5$. Die Patientinnen wiesen zum gleichen Zeitpunkt einen HAMD-Score von $13,1 \pm 8,1$ und einen SDS-Score von $40,8 \pm 10,9$ auf. Zwischen beiden Subgruppen fand sich hinsichtlich der Depressionsskalenwerte zu Studienende kein signifikanter Unterschied.⁴¹

40. Vgl. Kapitel „5. 1. 1 Patienten- und Probandenbeschreibung“ ab Seite 31.

41. Wie im Kapitel „4. 4 Statistik“ ab Seite 29 beschrieben, wurde für die Beurteilung des intraindividuellen Verlaufes der Wilcoxon-Test, für interindividuelle Gruppenvergleiche der Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Tabelle 2-7: Patientendaten zu Studienende

Nummer	Verum oder Plazebo	HAMD- Gesamt- score	SDS- Gesamt- score	Responder oder Non-Responder
1	Verum	7	32	Responder
2	Verum	18	38	Non-Responder
3	Plazebo	6	36	Responder
4	Plazebo	22	62	Non-Responder
5	Verum	11	43	Responder
6	Plazebo	13	45	Responder
7	Verum	2	33	Responder
8	abgebrochen	fehlend	fehlend	abgebrochen
9	Plazebo	15	36	Non-Responder
10	Plazebo	19	44	Non-Responder
11	Plazebo	8	40	Responder
12	Verum	17	52	Non-Responder
13	Plazebo	23	49	Non-Responder
14	Verum	25	57	Non-Responder
15	Plazebo	23	59	Non-Responder
16	Verum	4	23	Responder
17	Plazebo	2	33	Responder
18	Verum	3	32	Responder
19	abgebrochen	fehlend	fehlend	abgebrochen
20	Plazebo	8	41	Responder
21	Verum	27	54	Non-Responder
22	Plazebo	26	65	Non-Responder
23	abgebrochen	fehlend	fehlend	abgebrochen
24	abgebrochen	fehlend	fehlend	abgebrochen
Mittelwert	n _{Verum} = 9	13,95	43,70	n _{Responder} = 10
Std.abw.	n _{Plazebo} = 11	± 8,63	± 11,49	n _{Non-Responder} = 10

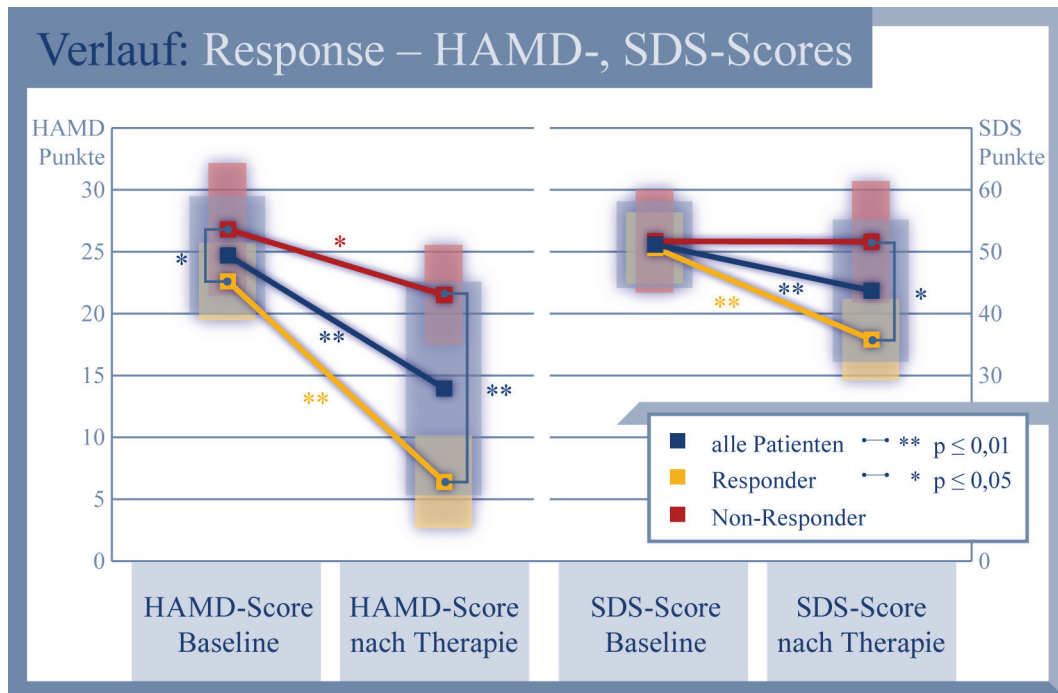


Abb. 5-7: Verlauf der HAMD- und SDS-Scores im Studienzeitraum (n = 20). Die Grafik zeigt die Mittelwerte der jeweiligen Gruppen sowie – als senkrechte Rechtecke – die jeweiligen Standardabweichungen⁴²

Patienten der Subgruppe mit der ICD-10 Diagnose F32 wies nach Studienabschluss einen mittleren HAMD-Score von $12,9 \pm 8,5$ und einen SDS-Score von $43,2 \pm 11,5$ auf. In der Diagnosegruppe F33 fand sich zum Studienende ein mittlerer HAMD-Score von $14,6 \pm 9,0$ und ein SDS-Score von $43,2 \pm 12,1$. Beide Gruppen unterschieden sich am Studienende hinsichtlich der erfassten Depressions-Scores nicht signifikant.

b) Inositol-Supplementation gegen Placebo

Von denjenigen Patienten, welche die Studie vollständig abschlossen, erhielten neun Patienten täglich eine Dosis von 18 g Inositol, elf nahmen Placebo (Glukose) ein. Alle Patienten erhielten eine Therapie mit Citalopram in einer Dosis zwischen 20 bis 60 mg (mittlere Dosis zu Studienende: $35,4 \pm 14,5$ mg). Die Zuordnung zur Verum- oder Placebo-Gruppe, die während des Studienzeitraumes doppelblind erfolgte, ist der Tabelle 2-7 zu entnehmen. In Verbindung mit Tabelle 2-3 wird ersichtlich, dass in der Placebo-Gruppe sechs Patienten mit einer ICD-10-Diagnose F32 und fünf als F33 diagnostiziert waren. Fünf männliche und sechs weibliche Pa-

42. Wie im Kapitel „4. 4 Statistik“ ab Seite 29 beschrieben, wurde für die Beurteilung des intraindividuellen Verlaufes der Wilcoxon-Test, für interindividuelle Gruppenvergleiche der Mann-Whitney-U-Test berechnet.

tienten erhielten Placebo. In der Inositol-Gruppe fand sich sechsmal die Diagnose F32 und dreimal die Diagnose F33, drei Teilnehmer waren männlich, sechs weiblich. Eine Subgruppenanalyse dieser Aufspaltung kann aufgrund der sehr geringen Fallzahlen innerhalb der einzelnen Subgruppen keine relevante Aussage haben. Daher wird sich die Analyse auf den Vergleich der Inositol- und der Verum-Gruppe mittels Student-T-Test für unabhängige Stichproben beschränken.

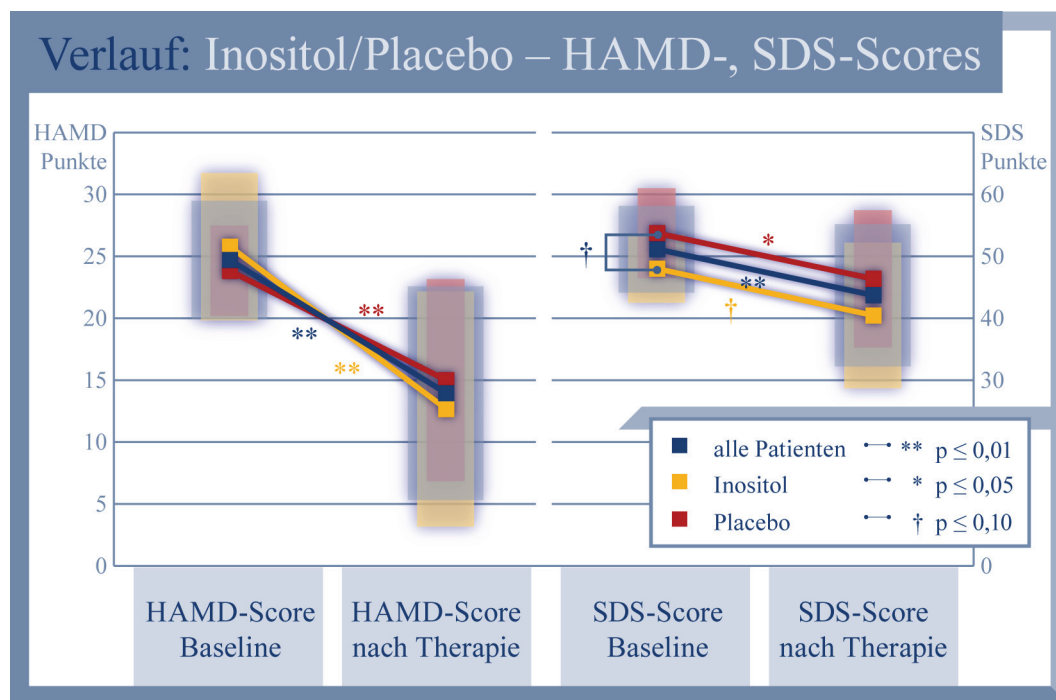


Abb. 5-8: Analyse der Depressionsscores im Subgruppenvergleich Inositol gegen Placebo (n = 20). Die Grafik zeigt die Mittelwerte der jeweiligen Gruppen sowie – als senkrechte Rechtecke – die jeweiligen Standardabweichungen

Laut Hypothese Nummer 3 wurde erwartet, dass unter der Kombination von Citalopram und Inositol ein signifikant stärkerer antidepressiver Effekt zu beobachten sein würde als unter Citalopram und Placebo.⁴³ Dieser Effekt konnte mit dem angewendeten doppelblinden, Placebo-kontrollierten Parallelgruppen-Design unter den teilnehmenden Patienten nicht beobachtet werden. Abbildung 5-8 zeigt den Verlauf der HAMD- und SDS-Werte im Studienzeitraum für die Gesamtgruppe (alle Patienten unter Citalopram) und die Verum- bzw. Placebo-Subgruppen sowie die errechneten Signifikanzen. Der initial zwischen Placebo- und Verum-Gruppe bestehende Trend eines Unterschiedes der SDS-Skalenwerte ist zu Studienende nicht mehr auszumachen. Aus dem parallelen Kurvenverlauf wird ersichtlich, dass diese initiale Differenz keinen

43. Vgl. Kapitel „3 Aufgabenstellung“ ab Seite 23.

wesentlichen Einfluss auf die Gesamtbeurteilung der Skalenwerte hat. Die Differenzen der HAMD- und SDS-Scores (nach Therapie minus Baseline) waren beim Vergleich zwischen Inositol- und Plazebo-Gruppe nicht signifikant.

Tabelle 2-8: Nach-Therapie-Metabolitenkonzentrationen in der Patientengruppe^a

Nr.	linke Hemisphäre				rechte Hemisphäre			
	tCr	Cho	mI	NAA	tCr	Cho	mI	NAA
1	5,675	1,575	4,088	8,194	6,343	1,375	3,461	6,763
2	7,580	1,630	3,743	9,057	7,394	1,534	3,571	9,155
3	4,879	1,500	3,502	7,550	5,124	1,111	2,676	6,191
4	5,607	0,930	5,963	8,220	3,861	1,102	4,923	9,276
5	6,494	1,453	4,757	8,334	fehlend	fehlend	fehlend	fehlend
6	fehlend	fehlend	fehlend	fehlend	4,105	0,394	3,858	5,428
7	6,989	1,691	5,096	7,759	6,661	1,453	4,743	7,923
8	drop-out	drop-out	drop-out	drop-out	drop-out	drop-out	drop-out	drop-out
9	6,090	1,698	3,634	8,157	3,784	1,304	2,904	7,845
10	5,387	1,464	3,223	7,256	3,680	1,194	4,027	6,614
11	4,249	1,569	4,434	6,554	4,995	1,818	4,500	6,380
12	5,034	1,530	3,986	6,591	4,106	1,530	2,909	7,672
13	4,169	1,490	4,015	7,345	4,309	1,564	3,962	7,081
14	4,028	1,353	4,809	8,468	4,230	1,054	3,418	7,538
15	4,212	1,668	3,731	8,688	3,978	1,312	3,775	7,742
16	4,189	1,199	3,489	7,508	4,463	1,038	3,242	7,144
17	fehlend	fehlend	fehlend	fehlend	4,014	1,494	5,373	8,326
18	4,581	1,029	3,693	7,667	3,619	0,939	3,092	7,159
19	drop-out	drop-out	drop-out	drop-out	drop-out	drop-out	drop-out	drop-out
20	3,759	1,276	2,847	8,233	4,453	1,189	3,348	8,069
21	4,691	1,817	5,276	8,573	4,526	1,412	4,462	7,508
22	3,353	1,314	4,761	7,626	3,882	1,105	4,393	7,774
23	drop-out	drop-out	drop-out	drop-out	drop-out	drop-out	drop-out	drop-out
24	drop-out	drop-out	drop-out	drop-out	drop-out	drop-out	drop-out	drop-out
Mittelwert	5,054	1,455	4,169	7,877	4,607	1,259	3,823	7,452
Std.abw.	± 1,162	± 0,236	± 0,804	± 0,684	± 1,068	± 0,308	± 0,752	± 0,952

a. Konzentrationsangaben in mmol/kg ww.

5. 2. 2 ¹H-MRS-Untersuchung

Zu Studienende wurden von 20 Patienten insgesamt 40 Einzel-Voxel-Spektren erfasst, von denen drei Spektren nicht den genannten Qualitätskriterien entsprachen (zwei Spektren der linken: Patient 6, 17; ein Spektrum der rechten Hemisphäre: Patient 5).⁴⁴ Die vollständige Auflistung der Messwerte findet sich in Tabelle 2-8. Zum Vergleich wurden die Baseline-Daten der Patienten⁴⁵ und die Daten der Kontrollpersonen herangezogen.⁴⁶

a) Fallzahlen zur statistischen Analyse

Die gemessenen Nach-Therapie-Absolutkonzentrationen der Patienten- und die Messwerte der Kontrollgruppe wurden mit dem Student-T-Test für gepaarte Stichproben (für die linke Hemisphäre: $n_{\text{Patienten vs. Kontrollen}} = 2 \times 18$, für die rechte Hemisphäre $n_{\text{Patienten vs. Kontrollen}} = 2 \times 19$) sowie mit dem Student-T-Test für unabhängige Stichproben (für die linke Hemisphäre: $n_{\text{Patienten}} = 18$ gegen $n_{\text{Kontrollen}} = 23$; für die rechte Hemisphäre: $n_{\text{Patienten}} = 19$ gegen $n_{\text{Kontrollen}} = 23$) analysiert. Metabolitenveränderungen zwischen Baseline- und der Nach-Therapie-Daten sollten mit dem paarweisen Student-T-Test festgestellt werden (linke Hemisphäre: $n_{\text{Baseline vs. Nach-Therapie}} = 2 \times 17$, rechte Hemisphäre: $n_{\text{Baseline vs. Nach-Therapie}} = 2 \times 18$).

Tabelle 2-9: n-Anzahlen der Gruppen F32 und F33

Subgruppen	Diagnose F32		Diagnose F33	
	n-Anzahl	Prozent	n-Anzahl	Prozent
Inositol	6	50,0 %	3	37,5 %
Plazebo	6	50,0 %	5	62,5 %
Responder	7	58,3 %	5	62,5 %
Non-Responder	5	41,7 %	3	37,5 %

Die Diagnosesubgruppe F32 enthielt 12 Patienten, 8 Patienten litten unter einer F33-Diagnose. Aufgrund der fallweise nicht verwertbaren Messresultate ergaben sich für die paarweise Testung der Nach-Therapie-Daten im Vergleich zu Kontrollen für die linke Hemisphäre $n_{\text{F32 vs. Kontrollen}} = 2 \times 10$, $n_{\text{F33 vs. Kontrollen}} = 2 \times 8$, für die rechte Hemisphäre $n_{\text{F32 vs. Kontrollen}} = 2 \times 11$, $n_{\text{F33 vs. Kontrollen}} = 2 \times 8$. Beim direkten, nicht gematchten Vergleich

44. Vgl. im Kapitel „4. 3 ¹H-MRS-Messung, Voxelplatzierung“ Absatz auf Seite 29.

45. Vgl. Tabelle 2-4, Seite 33.

46. Vgl. Tabelle 2-5, Seite 34.

zwischen F32 und F33 ergab sich für die linke Hemisphäre ein $n_{F32} = 10$ gegen $n_{F33} = 8$, für die rechte ein $n_{F32} = 11$ gegen $n_{F33} = 8$. Der Vergleich zwischen Baseline- und Nach-Therapie-Daten innerhalb der Subgruppen mittels Student-T-Test für paarweise Stichproben beruht für die Gruppe F32 links auf $n_{F32\text{-Baseline vs. F32-Nach-Therapie}} = 2 \times 9$, rechts auf $n_{F32\text{-Baseline vs. F32-Nach-Therapie}} = 2 \times 10$, für die Gruppe F33 links und rechts jeweils auf $n_{F33\text{-Baseline vs. F33-Nach-Therapie}} = 2 \times 8$. Tabelle 2-9 zeigt die Aufteilung der anderen Subgruppen auf die zwei Diagnose-subgruppen.

Die zweite Detailuntersuchung konzentrierte sich auf die Unterschiede zwischen Inositol- und Plazebo-Gruppe.⁴⁷ In der Inositolgruppe ($n_{\text{Inositol}} = 9$) kamen beim paarweisen Student-T-Test für die linken Voxel ein $n_{\text{Inositol vs. Kontrollen}} = 2 \times 9$, für die rechten ein $n_{\text{Inositol vs. Kontrollen}} = 2 \times 8$ zustande. In der Plazebo-Gruppe ($n_{\text{Plazebo}} = 11$) ergab sich beim paarweisen Vergleich in der linken Hemisphäre ein $n_{\text{Plazebo vs. Kontrollen}} = 2 \times 9$, in der rechten Hemisphäre ein $n_{\text{Plazebo vs. Kontrollen}} = 2 \times 11$. Dem unabhängigen Student-T-Test bei der vergleichenden Analyse zwischen Inositol- und Plazebo-Gruppe liegen links $n_{\text{Inositol}} = 9$ und $n_{\text{Plazebo}} = 9$, in der rechten $n_{\text{Inositol}} = 9$ und $n_{\text{Plazebo}} = 11$ zugrunde. Die Analyse des Therapieverlaufes innerhalb der Subgruppen mittels paarweisem Student-T-Test beruht für die Inositol-Gruppe links auf $n_{\text{Inositol-Baseline vs. Inositol-Nach-Therapie}} = 2 \times 9$ und rechts auf $n_{\text{Inositol-Baseline vs. Inositol-Nach-Therapie}} = 2 \times 8$, für die Plazebo-Gruppe links auf $n_{\text{Plazebo-Baseline vs. Plazebo-Nach-Therapie}} = 2 \times 7$ und rechts auf $n_{\text{Plazebo-Baseline vs. Plazebo-Nach-Therapie}} = 2 \times 10$. Tabelle 2-10 zeigt die Aufteilung der anderen Subgruppen innerhalb der Inositol- und Plazebo-Gruppen.

Tabelle 2-10:n-Anzahlen der Gruppen Inositol und Plazebo

Subgruppen	Inositol		Plazebo	
	n-Anzahl	Prozent	n-Anzahl	Prozent
Diagnose F32	6	66,7 %	6	54,5 %
Diagnose F33	3	33,3 %	5	45,5 %
Responder	5	55,6 %	6	54,5 %
Non-Responder	4	44,4 %	5	45,5 %

47. Vgl. Kapitel „5. 2. 1 b) Inositol-Supplementation gegen Plazebo“ ab Seite 45.

In der Subgruppenanalyse hinsichtlich der Therapieresponse⁴⁸ am Tag 28 beruht der Student-T-Test für gepaarte Stichproben in der Gruppe der Responder ($n_{\text{Responder}} = 10$) für die linke Hemisphäre auf $n_{\text{Responder vs. Kontrollen}} = 2 \times 8$ und für die rechte Hemisphäre auf $n_{\text{Responder vs. Kontrollen}} = 2 \times 9$. In der Gruppe der Non-Responder ($n_{\text{Non-Responder}} = 10$) ergab sich für die paarweise Gegenüberstellung in der linken und rechten Hemisphäre jeweils ein $n_{\text{Non-Responder vs. Kontrollen}} = 2 \times 10$.

Tabelle 2-11: n-Anzahlen der Gruppen Responder und Non-Responder

Subgruppen	Responder		Non-Responder	
	n-Anzahl	Prozent	n-Anzahl	Prozent
Diagnose F32	7	70,0 %	5	50,0 %
Diagnose F33	3	30,0 %	5	50,0 %
Inositol	5	50,0 %	4	40,0 %
Plazebo	5	50,0 %	6	60,0 %

Für die direkte Gegenüberstellung von Respondern und Non-Respondern im Student-T-Test für unabhängige Stichproben errechnete sich in der linken Hemisphäre ein $n_{\text{Responder}} = 8$ gegen $n_{\text{Non-Responder}} = 10$, in der rechten Hemisphäre ein $n_{\text{Responder}} = 9$ gegen $n_{\text{Non-Responder}} = 10$. Der Baseline-vs.-Nach-Therapie-Vergleich beruht für die Subgruppe der Responder links und rechts jeweils auf $n_{\text{Responder-Baseline vs. Responder-Nach-Therapie}} = 2 \times 8$, für die Gruppe der Non-Responder links auf $n_{\text{Non-Responder-Baseline vs. Non-Responder-Nach-Therapie}} = 2 \times 9$, rechts auf $n_{\text{Non-Responder-Baseline vs. Non-Responder-Nach-Therapie}} = 2 \times 10$. Tabelle 2-11 zeigt die Aufteilung der übrigen Subgruppen innerhalb der Gruppen der Responder und Non-Responder.

b) Absolutquantifikation von Cholin

Analyse der Gesamtgruppe

Nach vierwöchiger Therapie⁴⁹ konnte zwischen den Cho-Konzentrationen der Patienten (linke Hemisphäre: $1,455 \pm 1,162$ mmol/kg ww, rechte Hemisphäre: $1,259 \pm 0,308$ mmol/kg ww) und den alters- und geschlechtsgematchten Kontrollpersonen (linke Hemisphäre: $1,524 \pm 0,265$ mmol/kg ww, rechte Hemisphäre: $1,403 \pm 0,279$ mmol/kg ww)⁵⁰ kein signifi-

48. Vgl. im Kapitel „5. 2. 1 Patientenbeschreibung“ Absatz auf Seite 43 und Tabelle 2-7 auf Seite 44.

49. Vgl. Tabelle 2-8 auf Seite 47.

50. Die Mittelwerte der Kontrollgruppe unterscheiden sich von den im Abschnitt „5. 1 Baseline-Daten“ angegebenen Konzentrationen, da aufgrund der verringerten n-Anzahl der Patientengruppe entsprechend weniger Kontrollpersonen für den paarweisen Vergleich herangezogen werden konnten.

kanter Unterschied ermittelt werden. Die mittlere Differenz⁵¹ zwischen Patienten und Kontrollen lag links bei $-0,150 \pm 0,482$ mmol/kg ww, rechts bei $-0,110 \pm 0,316$ mmol/kg ww. Auch im intraindividuellen Vergleich zwischen den Cho-Konzentrationen nach Therapie zu den Baseline-Daten ergab sich kein signifikanter Unterschied. In der linken Hemisphäre lag der Unterschied zwischen den Konzentrationen nach gegenüber vor Therapie bei $-0,053 \pm 0,332$ mmol/kg ww, in der rechten Hemisphäre bei $-0,142 \pm 0,416$ mmol/kg ww. Auf eine grafische Darstellung der nicht signifikanten Resultate wird verzichtet.

Analyse der Diagnose-Subgruppen F32 und F33

Die Cho-Konzentrationen an der Baseline unterschieden sich beim Vergleich zwischen Patienten mit der Diagnose F32 und Kontrollpersonen nicht signifikant. Auch der Vergleich zwischen den Nach-Therapie-Cho-Konzentrationen der Subgruppe mit der Diagnose F32 und den Kontrollpersonen zeigte keinen signifikanten Unterschied. Ebenso fand sich bei der intraindividuellen Analyse zwischen Cho-Konzentrationen der Patienten mit F32-Diagnose nach Therapie mit den Werten vor Therapie keine Signifikanz.

In der Subgruppe der Patienten mit der Diagnose F33 ergab sich bei den Baseline-Werten gegenüber den alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen kein signifikanter Unterschied. Auch im Vergleich der Nach-Therapie-Werte dieser Subgruppe gegenüber den Kontrollpersonen zeigte sich keine Signifikanz. Bei der Analyse des Therapieverlaufes fand sich im Vergleich zu den Daten zu Therapiebeginn für die linke Hemisphäre keine Signifikanz, für die rechte ein Trend zu reduzierter Cho-Konzentration nach Therapie ($p_{\text{F33-nach-Therapie vs. F33-Baseline}} = 0,08$, vgl. Abbildung 5-9). Die mittlere Konzentrationsdifferenz lag links bei $-0,060 \pm 0,383$ mmol/kg ww, rechts bei $-0,142 \pm 0,197$ mmol/kg ww.

Zwischen den Cho-Konzentrationen nach Therapie in der Gruppe F32 und denjenigen in Gruppe F33 nach Therapie bestand weder links noch rechts ein signifikanter Unterschied.⁵²

51. Die im folgenden angegebenen Differenzen errechnen sich jeweils aus den Werten der Patienten nach Therapie abzüglich der Werte der zugeordneten Kontrollpersonen bzw. der Patienten vor Therapie.

52. Der in der Baseline-Analyse beobachtete Trend eines Unterschiedes zwischen beiden Diagnosegruppen war aufgrund der veränderten Fallzahl bei der Gesamtanalyse nicht mehr zu beobachten. Vgl. Kapitel „5. 1. 2 b) Absolutquantifikation von Cholin“ ab Seite 36.

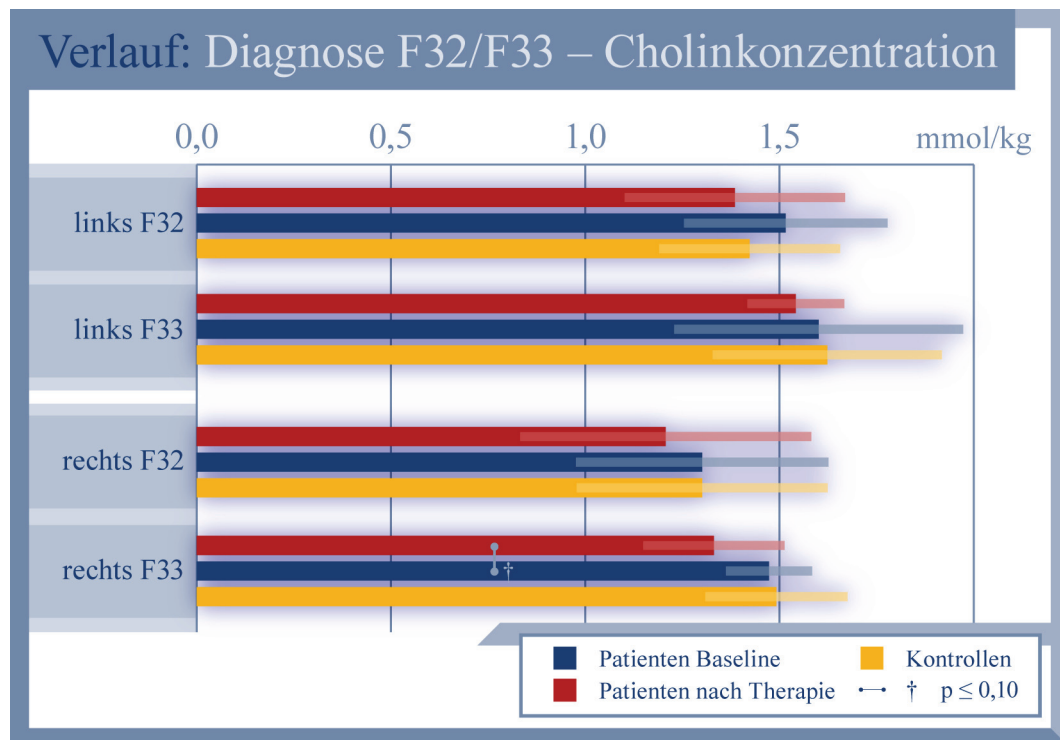


Abb. 5-9: Diagnose-Subgruppenanalyse der Cho-Konzentrationen im Studienverlauf,⁵³ Angaben zu den genauen p-Werten finden sich im Text

Analyse der Subgruppen Inositol und Plazebo

Patienten in der Inositol-Gruppe zeigten nach Therapie (links: $1,475 \pm 0,248$ mmol/kg ww, rechts: $1,292 \pm 0,241$ mmol/kg ww) im Vergleich zu den Kontrollpersonen ($1,548 \pm 0,325$ mmol/kg ww, rechts: $1,291 \pm 0,278$ mmol/kg ww) keine signifikanten Konzentrationsunterschiede des Cho. Auch die Gegenüberstellung mit den Baselinewerten der Inositol-Gruppe (links: $1,528 \pm 0,414$ mmol/kg ww, rechts: $1,411 \pm 0,266$ mmol/kg ww) ergab keine signifikanten Differenzen.

In der Plazebo-Gruppe nach Therapie (links: $1,434 \pm 0,236$ mmol/kg ww, rechts: $1,235 \pm 0,359$ mmol/kg ww) konnte kein Unterschied gegenüber den Cho-Konzentrationen der Kontrollpersonen (links: $0,470 \pm 0,228$ mmol/kg ww, rechts: $1,459 \pm 0,280$ mmol/kg ww) festgestellt werden. Auch der Vergleich zwischen den Nach-Therapie- und den Baselinewerten der Plazebo-Gruppe (links: $1,526 \pm 0,172$ mmol/kg ww, rechts: $1,356 \pm 0,261$ mmol/kg ww) ergab keine signifikanten Resultate.

53. Zur n-Anzahl der einzelnen Gruppen und den angewendeten Testverfahren (Student-T-Test für abhängige bzw. unabhängige Stichproben) siehe Kapitel „a) Fallzahlen zur statistischen Analyse“ ab Seite 48.

Die Cho-Konzentrationen der Inositol-Gruppe nach Therapie unterschieden sich nicht signifikant von denen der Plazebo-Gruppe nach Therapie im unabhängigen Student-T-Test. Auf eine grafische Darstellung dieser Resultate wird verzichtet.

Analyse der Subgruppen Responder und Non-Responder

Die Subgruppe der Responder⁵⁴ zeigte nach Therapie (links: $1,412 \pm 0,223$ mmol/kg ww, rechts: $1,201 \pm 0,405$ mmol/kg ww) im Vergleich zu den Kontrollpersonen (links: $1,507 \pm 0,304$ mmol/kg ww, rechts: $1,363 \pm 0,315$ mmol/kg ww) keine signifikant unterschiedliche Cho-Konzentration. Auch im Vergleich zu den Baseline-Daten dieser Subgruppe (links: $1,465 \pm 0,210$ mmol/kg ww, rechts: $1,332 \pm 0,246$ mmol/kg ww) stellte sich keine Auffälligkeit heraus.

In der Gruppe der Non-Responder fand sich im Vergleich der Daten nach Therapie (links: $1,489 \pm 0,251$ mmol/kg ww, rechts: $1,311 \pm 0,194$ mmol/kg ww) mit denen der Kontrollpersonen (links: $1,507 \pm 0,259$ mmol/kg ww, rechts: $1,404 \pm 0,267$ mmol/kg ww) kein signifikanter Unterschied. Auch gegenüber den Baseline-Daten der Non-Responder-Gruppe (links: $1,643 \pm 0,375$, rechts: $1,427 \pm 0,272$ mmol/kg ww) erreichte die Differenz keine statistische Signifikanz.

Der Vergleich zwischen den Baseline-Daten beider Gruppen ergibt ebenso wenig signifikante Unterschiede hinsichtlich der Cho-Konzentration wie derjenige zwischen den Nach-Therapie-Daten der zwei Subgruppen. Auf eine grafische Darstellung wird verzichtet.

c) Absolutquantifikation von Creatin

Analyse der Gesamtgruppe

Nach vierwöchiger Therapie⁵⁵ zeigte sich bei der tCr-Konzentration der Patienten (links: $5,054 \pm 1,162$ mmol/kg ww, rechts: $4,607 \pm 1,068$ mmol/kg ww) gegenüber der mittleren Konzentration der alters- und geschlechtsgematchten Kontrollpersonen (links: $4,974 \pm 0,764$ mmol/kg ww, rechts: $4,573 \pm 0,634$ mmol/kg ww)⁵⁶ kein signifikanter Unterschied mehr. Die in den Baseline-Daten bei Patienten gegenüber Kontrollen signifikant erhöhte tCr-Konzentration⁵⁷ hat

54. Zur Definition der Response siehe Kapitel „5. 2. 1 a) Klinischer Verlauf“ ab Seite 43.

55. Vgl. Tabelle 2-8 auf Seite 47.

56. Die Mittelwerte der Kontrollgruppe unterscheiden sich von den im Abschnitt „5. 1 Baseline-Daten“ angegebenen Konzentrationen, da aufgrund der verringerten n-Anzahl der Patientengruppe entsprechend weniger Kontrollpersonen für den paarweisen Vergleich herangezogen werden konnten.

57. Vgl. Kapitel „5. 1. 2 c) Absolutquantifikation von Creatin“ ab Seite 37. Dort finden sich auch die entsprechenden p-Werte.

sich über die Zeit der Therapie normalisiert. Nach Therapie hatte sich die Konzentrationsdifferenz zu den Kontrollpersonen links auf $0,243 \pm 1,229$ mmol/kg ww, rechts auf $0,177 \pm 1,016$ mmol/kg ww reduziert und war damit nicht mehr signifikant.

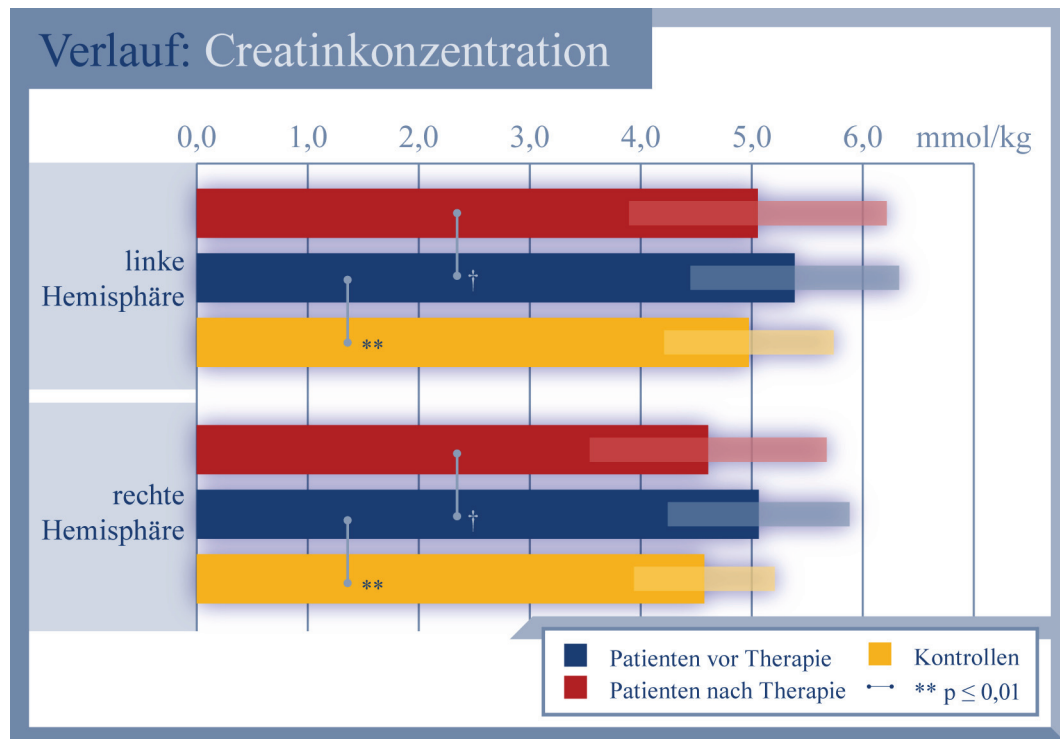


Abb. 5-10: Diagramm der tCr-Konzentrationen der Gesamtgruppe im Studienverlauf,⁵⁸ Angaben zu den genauen p-Werten finden sich im Text

Der Konzentrationsabfall des tCr der Patienten erreichte in beiden Hemisphären von der Baseline (links: $5,387 \pm 0,940$ mmol/kg ww, rechts: $5,063 \pm 0,819$ mmol/kg ww) zu Nach-Therapie das Niveau eines statistischen Trends (links: $p_{\text{Baseline vs. Nach-Therapie}} = 0,08$, rechts: $p_{\text{Baseline vs. Nach-Therapie}} = 0,09$). Die mittlere Differenz zwischen Baseline und Nach-Therapie lag in der linken Hemisphäre bei $-0,645 \pm 1,329$ mmol/kg ww und in der rechten bei $-0,447 \pm 1,068$ mmol/kg ww. Abbildung 5-10 zeigt die Daten grafisch. Diese Veränderung entsprach einer Reduktion um 12,0 Prozent links und um 8,8 Prozent rechts. Die tCr-Konzentration sank links bei 14 und rechts bei 13 Patienten im Laufe der Therapie, sie stieg hingegen links bei vier, rechts bei fünf Patienten.

58. Zur n-Anzahl der einzelnen Gruppen und den angewendeten Testverfahren (Student-T-Test für abhängige bzw. unabhängige Stichproben) siehe Kapitel „a) Fallzahlen zur statistischen Analyse“ ab Seite 48.

Analyse der Diagnose-Subgruppen F32 und F33⁵⁹

In der Subgruppe der Patienten mit der Diagnose F32 war die tCr-Konzentration an der Baseline im Vergleich zu den Kontrollpersonen in der linken Hemisphäre auf dem Niveau eines Trends, in der rechten signifikant erhöht (links: $p_{F32 \text{ vs. Kontrollen}} = 0,06$, rechts: $p_{F32 \text{ vs. Kontrollen}} = 0,03$, vgl. Abbildung 5-11). Nach Therapie fand sich in der Subgruppe F32 im Vergleich zu den Kontrollpersonen in keiner Hemisphäre mehr ein signifikanter Unterschied. Die Reduktion der Werte nach Therapie im Vergleich zu den Baseline-Werten erreichte in der Gruppe F32 in beiden Hemisphären Signifikanzniveau (links: $p_{F32\text{-Baseline vs. F32-Nach-Therapie}} = 0,047$, rechts: $p_{F32\text{-Baseline vs. F32-Nach-Therapie}} = 0,01$). Zwischen Baseline und Nach-Therapie-Konzentrationen fand sich links eine Differenz von $-0,955 \pm 1,451 \text{ mmol/kg ww}$, rechts von $-0,763 \pm 0,736 \text{ mmol/kg ww}$. Dies entspricht links einer relativen Reduktion um 18,1 Prozent, rechts um 15,5 Prozent.

Patienten mit der Diagnose F33 zeigten kaum tCr-Konzentrationsänderungen. Im Vergleich der tCr-Baseline-Konzentrationen in der Subgruppe F33 mit den Werten der Kontrollpersonen ergab sich in dieser Gesamtanalyse kein signifikanter Unterschied. Zwischen den Nach-Therapie-Ergebnissen und den Werten der Kontrollpersonen war ebenfalls keine Signifikanz messbar. Bemerkenswert für die Interpretation dieses Ergebnisses ist allerdings der tendenzielle Unterschied zwischen den tCr-Konzentrationen der beiden Kontroll-Subgruppen links ($p_{F32\text{-Kontrollen vs. F33-Kontrollen}} = 0,053$)⁶⁰. Rechts findet sich hingegen kein bedeutsamer Unterschied zwischen den Kontrollsubgruppen. Ebenso war aber auch die Veränderung zwischen Nach-Therapie-Werten und den Baseline-Daten der F33-Gruppe nicht signifikant.

Zwischen den Subgruppen F32 und F33 findet sich in der linken Hemisphäre nach Therapie kein Unterschied, in der rechten Hemisphäre jedoch eine signifikant höhere tCr-Konzentration in der Subgruppe F33 ($p_{F32\text{-Nach-Therapie vs. F33-Nach-Therapie}} = 0,046$).

Die Resultate der Diagnose-Subgruppen-Analyse sind in Abbildung 5-11 grafisch dargestellt. In der Baseline-Analyse war in dieser Subgruppe rechts frontal die tCr-Konzentration signifikant gegenüber den Kontrollen erhöht.⁶¹

59. Zur Analyse der Baseline-Daten der Diagnose-Subgruppen von Patienten und Kontrollen siehe Kapitel „5. 1. 2 c) Absolutquantifikation von Creatin“ ab Seite 37.

60. Vgl. Abbildung 5-11 auf Seite 56.

61. Der in der Baseline-Analyse beobachtete Trend eines Unterschiedes zwischen den tCr-Konzentrationen in Subgruppe F33 und Kontrollen war bei der Gesamtanalyse nicht mehr zu beobachten. Vgl. Abbildung 5-3 auf Seite 38 und Kapitel „5. 1. 2 c) Absolutquantifikation von Creatin“ ab Seite 37.

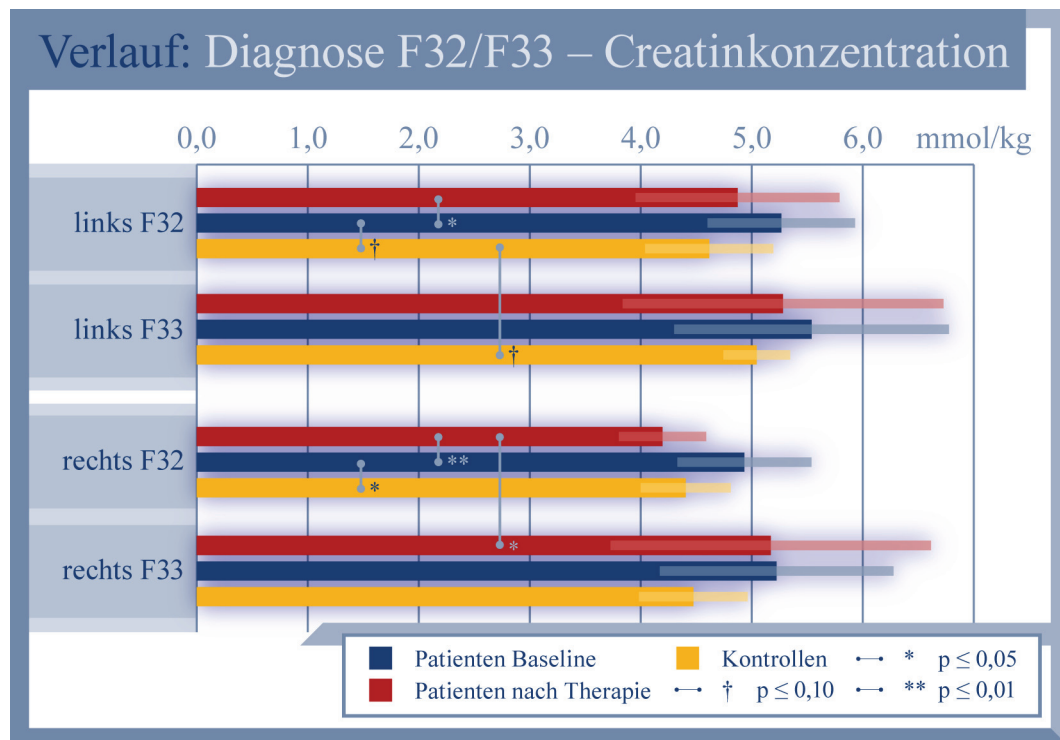


Abb. 5-11: Diagnose-Subgruppenanalyse der tCr-Konzentrationen im Studienverlauf,⁶² Angaben zu den genauen p-Werten finden sich im Text

Analyse der Subgruppen Inositol und Plazebo

Die tCr-Konzentrationen der Patienten, die im Rahmen der Studie Inositol erhielten, zeigten weder zu Studienbeginn noch zu Studienende im Vergleich zu den tCr-Konzentrationen der Kontrollpersonen signifikante Unterschiede. Auch zwischen Nach-Therapie- und den Baseline-Konzentrationen dieser Gruppe fand sich keine signifikante Veränderung.

In der Plazebo-Gruppe war innerhalb der Baseline-Daten in der rechten Hemisphäre ein Trend zu erhöhten tCr-Konzentrationen im Vergleich zu den Kontrollpersonen messbar (links: n. s., rechts: $p_{\text{Plazebo-Baseline vs. Plazebo-Kontrollen}} = 0,06$, vgl. Abbildung 5-12). Zwischen Nach-Therapie-Konzentrationen und den Werten der entsprechenden Kontrollprobanden war keine Signifikanz mehr zu errechnen. Zwischen den Konzentrationen nach Therapie und den Baseline-Werten ergab sich hingegen in beiden Hemisphären eine signifikante Veränderung (links: $p_{\text{Plazebo-Baseline vs. Plazebo-Nach-Therapie}} = 0,004$, rechts: $p_{\text{Plazebo-Baseline vs. Plazebo-Nach-Therapie}} = 0,007$). Die Konzentrationsdifferenz lag links bei $-0,863 \pm 0,587$ mmol/kg ww, rechts bei $-0,962 \pm 0,887$ mmol/kg ww. Dies entspricht links einer Reduktion um 16,3 Prozent, rechts

62. Zur n-Anzahl der einzelnen Gruppen und den angewendeten Testverfahren (Student-T-Test für abhängige bzw. unabhängige Stichproben) siehe Kapitel „a) Fallzahlen zur statistischen Analyse“ ab Seite 48.

um 18,7 Prozent. Zwischen den tCr-Konzentrationen der Subgruppen Inositol und Placebo fand sich am Studienende in der linken Hemisphäre kein, in der rechten allerdings ein signifikanter Unterschied ($p_{\text{Inositol-Nach-Therapie vs. Placebo-Nach-Therapie}} = 0,047$). Die Differenz der Mittelwerte betrug links (n. s.) 0,840 mmol/kg ww und rechts 0,969 mmol/kg ww. In der Placebo-Gruppe lag die tCr-Konzentration am Tag 28 damit links um 15,3 Prozent, rechts um 18,8 Prozent höher als in der Inositol-Gruppe. Diese Resultate veranschaulicht Abbildung 5-12 grafisch.

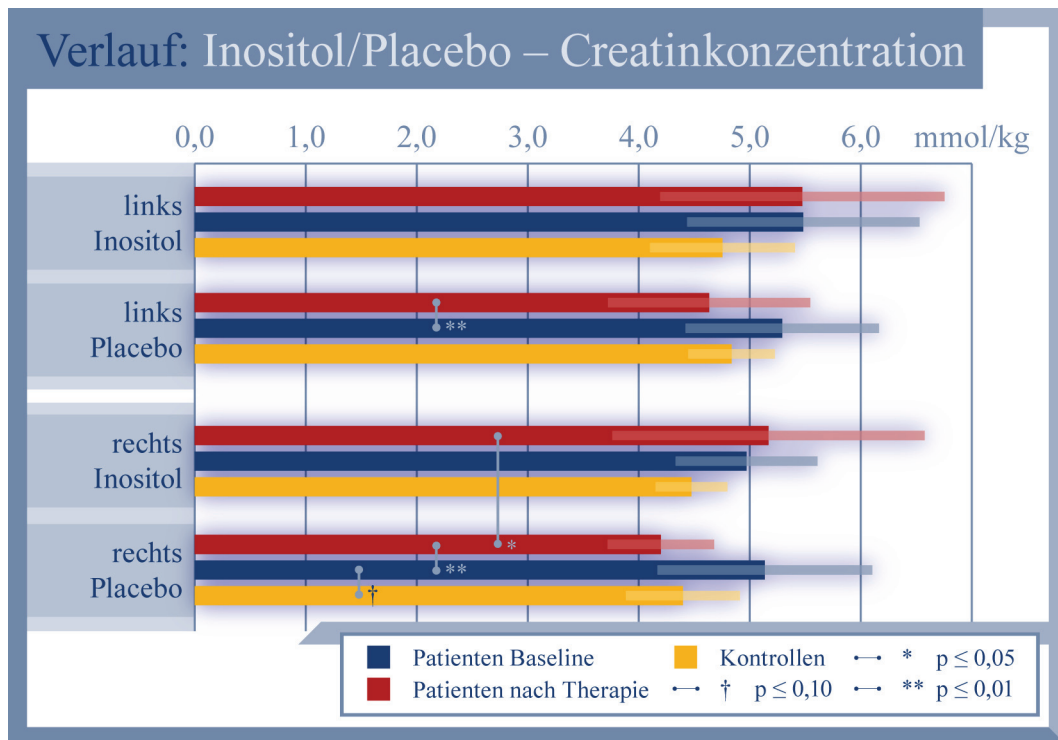


Abb. 5-12: Subgruppenanalyse der tCr-Konzentrationen unter Inositol bzw. Placebo im Studienverlauf,⁶³ Angaben zu den genauen p-Werten finden sich im Text

Analyse der Subgruppen Responder und Non-Responder

In der Subgruppe der Responder⁶⁴ fanden sich in der Baseline-Messung im Vergleich zu den Kontrollpersonen in der linken Hemisphäre signifikant niedrigere tCr-Konzentrationen, in der rechten ebenfalls im Sinne eines Trends (links: $p_{\text{Responder-Baseline vs. Responder-Kontrollen}} = 0,02$, rechts: $p_{\text{Responder-Baseline vs. Responder-Kontrollen}} = 0,06$, vgl. Abbildung 5-13). Zwischen den tCr-Konzentrationen dieser Subgruppe nach Therapie und den Kontrollpersonen fand sich kein signifikanter Unterschied mehr. Die Differenz zwischen Patienten und Kontrollen der Responder-Subgruppe lag zu Therapiebeginn links bei $1,106 \pm 1,043$ mmol/kg ww,

63. Zur n-Anzahl der einzelnen Gruppen und den angewendeten Testverfahren (Student-T-Test für abhängige bzw. unabhängige Stichproben) siehe Kapitel „a) Fallzahlen zur statistischen Analyse“ ab Seite 48.

64. Zur Definition der Response siehe Kapitel „5. 2. 1 a) Klinischer Verlauf“ ab Seite 43.

rechts bei $0,699 \pm 0,843$ mmol/kg ww. Dies entspricht einem relativen Unterschied von links 23,1 Prozent und rechts von 14,9 Prozent gegenüber den Kontrollen. Die Konzentrationsabnahme von Baseline- zu Nach-Therapie-Werten war in der linken Hemisphäre als Trend zu beobachten, rechts fand sich keine deutliche Veränderung (links: $p_{\text{Responder-Baseline vs. Responder-Nach-Therapie}} = 0,06$, rechts: n. s.).

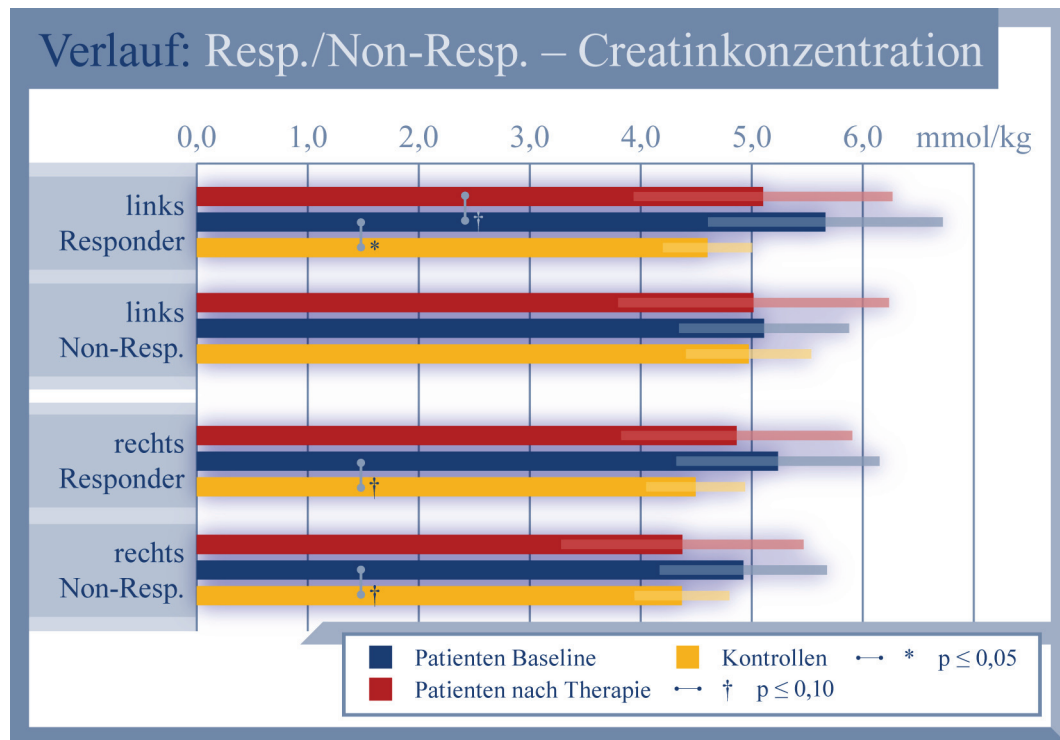


Abb. 5-13: Responder- und Non-Responder-Subgruppenanalyse der tCr-Konzentrationen im Studienverlauf,⁶⁵ Angaben zu den genauen p-Werten finden sich im Text

In der Gruppe der Non-Responder war zwischen Baseline-Daten und Kontrollen lediglich in der rechten Hemisphäre ein Trend zu unterschiedlichen tCr-Konzentrationen zu beobachten (links: n. s., rechts: $p_{\text{Non-Responder-Baseline vs. Non-Responder-Kontrollen}} = 0,09$). Zwischen den Nach-Therapie-Konzentrationen des tCr in der Gruppe der Non-Responder und den Kontrollpersonen war kein signifikanter Unterschied zu finden. Auch beim Vergleich der Baseline- mit den Nach-Therapie-Daten zeigte sich keine Signifikanz.

Die direkte Gegenüberstellung von Respondern und Non-Respondern ergab weder vor noch nach Therapie eine mathematisch bedeutsame Differenz. Die signifikanten Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse zeigt Abbildung 5-13.

65. Zur n-Anzahl der einzelnen Gruppen und den angewendeten Testverfahren (Student-T-Test für abhängige bzw. unabhängige Stichproben) siehe Kapitel „a) Fallzahlen zur statistischen Analyse“ ab Seite 48.

d) Absolutquantifikation von *myo*-Inositol

Analyse der Gesamtgruppe

Am Studienende fanden sich zwischen den mI-Konzentrationen der Patienten (links: $4,169 \pm 0,804$ mmol/kg ww, rechts: $3,823 \pm 0,752$ mmol/kg ww) gegenüber den Werten der Kontrollpersonen (links: $4,142 \pm 0,851$ mmol/kg ww, rechts: $4,070 \pm 0,878$ mmol/kg ww) keine signifikanten Unterschiede. Die rechnerische mI-Konzentrationsdifferenz zwischen Patienten nach Therapie und Kontrollpersonen lag in der linken Hemisphäre bei $-0,156 \pm 1,002$ mmol/kg ww, in der rechten bei $-0,359 \pm 0,980$ mmol/kg ww. Auch im Vergleich der Nach-Therapie-Daten zu den Baseline-Werten zeigte sich keine signifikante Veränderung. Die mittlere Differenz der mI-Konzentrationen zwischen den beiden Messzeitpunkten lag links bei $-0,490 \pm 1,583$ mmol/kg ww und rechts bei $-0,071 \pm 0,984$ mmol/kg ww. Auf eine grafische Darstellung der nicht signifikanten Resultate wird verzichtet.

Analyse der Diagnose-Subgruppen F32 und F33

In der Subgruppe mit der Diagnose F32 konnte zwischen den mI-Konzentrationen weder an der Baseline noch zu Studienende gegenüber den entsprechenden Werten der Kontrollpersonen ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Auch im Vergleich der Nach-Therapie-Daten zu den Baseline-Konzentrationen ergab sich keine signifikante Veränderung.

Die Subgruppe mit der Diagnose F33 zeigte an der Baseline gegenüber den Kontrollen keine signifikant unterschiedliche mI-Konzentration, wies jedoch nach Therapie im Vergleich zu den Kontrollpersonen in der linken Hemisphäre eine signifikant niedrigere mI-Konzentration auf ($p_{\text{F33-Nach-Therapie vs. F33-Kontrollen}} = 0,04$, vgl. Abbildung 5-14), in der rechten war der Unterschied nicht signifikant. Innerhalb des Studienverlaufes ergab sich für die F33-Subgruppenwerte bei der Gegenüberstellung der Baseline- und der Nach-Therapie-Werte keine Signifikanz.

Zwischen den Subgruppen mit der Diagnose F32 und der Diagnose F33 ließ sich bei direktem Vergleich der Nach-Therapie-mI-Konzentrationen keine signifikante Differenz ermitteln.⁶⁶ Abbildung 5-14 zeigt die errechnete Signifikanz dieser Subgruppenanalyse.

66. Der tendenzielle Unterschied der mI-Konzentrationen zwischen den Subgruppen F32 und F33 in der Baseline-Untersuchung war in der Gesamtanalyse nicht mehr zu finden. Vgl. Kapitel „5. 1. 2 d) Absolutquantifikation von *myo*-Inositol“ ab Seite 39.

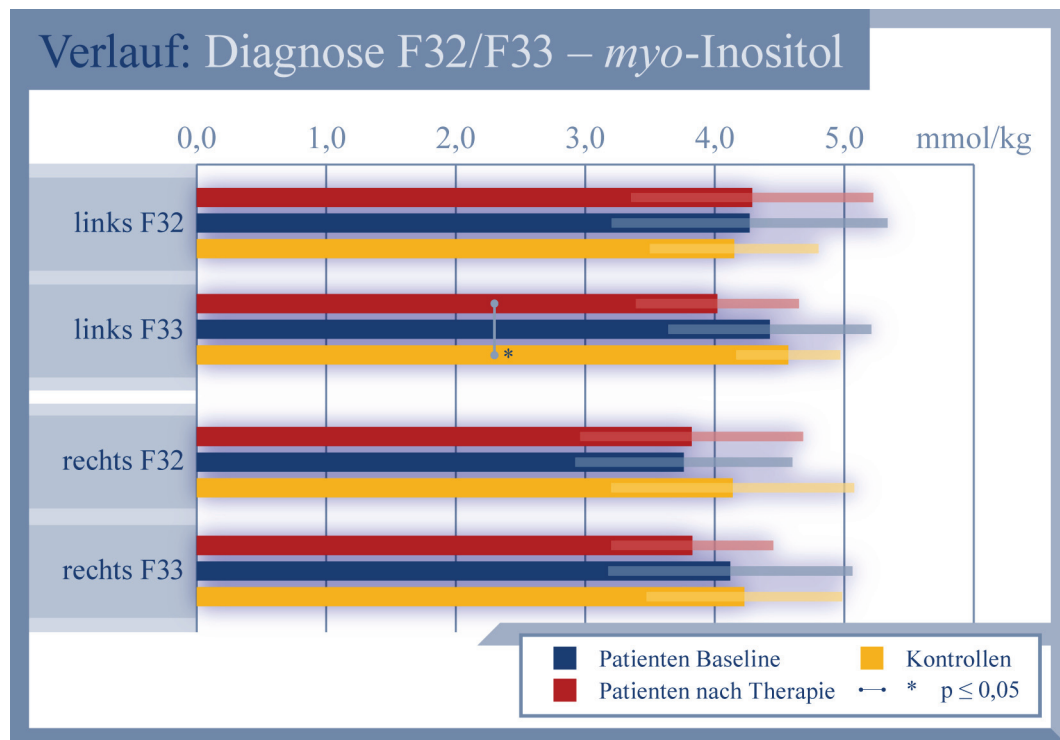


Abb. 5-14: Diagnose-Subgruppenanalyse der mI-Konzentrationen im Studienverlauf,⁶⁷ Angaben zu den genauen p-Werten finden sich im Text

Analyse der Subgruppen Inositol und Plazebo

Patienten, die während der Studie Inositol erhielten, zeigten weder zu Studienbeginn (links: $4,141 \pm 0,682$ mmol/kg ww, rechts: $3,731 \pm 0,949$ mmol/kg ww) noch nach Studienabschluss (links: $4,326 \pm 0,664$ mmol/kg ww, rechts: $3,612 \pm 0,651$ mmol/kg ww) im Vergleich zu den Kontrollpersonen (links: $4,232 \pm 0,710$ mmol/kg ww, rechts: $4,019 \pm 0,634$ mmol/kg ww) signifikant unterschiedliche mI-Konzentrationen. Zwischen den Werten der Baseline und den Nach-Therapie-Konzentrationen war ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Inositol-Gruppe zu ermitteln.

Auch bezüglich der mI-Konzentrationen der Patienten in der Plazebo-Gruppe fand sich zu Studienbeginn (links: $4,504 \pm 1,130$ mmol/kg ww, rechts: $4,073 \pm 0,838$ mmol/kg ww) im Vergleich zu den Kontrollpersonen (links: $4,410 \pm 0,472$ mmol/kg ww, rechts: $4,300 \pm 1,006$ mmol/kg ww) keine signifikante Differenz. Ebenso wenig unterschieden sich die Werte der Pa-

67. Zur n-Anzahl der einzelnen Gruppen und den angewendeten Testverfahren (Student-T-Test für abhängige bzw. unabhängige Stichproben) siehe Kapitel „a) Fallzahlen zur statistischen Analyse“ ab Seite 48.

tienten zu Studienende (links: $4,012 \pm 0,936$ mmol/kg ww, rechts: $3,976 \pm 0,812$ mmol/kg ww) signifikant von den Werten der Kontrollpersonen. Die intraindividuelle Analyse im Studienverlauf zeigte ebenfalls keine Signifikanz zwischen den mI-Konzentrationen.

Bei direkter Gegenüberstellung der Werte aus der Inositol- und der Placebo-Gruppe ergab sich weder zu Studienbeginn noch zu Studienende ein signifikanter Unterschied. Die Resultate dieser Subgruppenanalyse werden trotz fehlender Signifikanz in Abbildung 5-15 grafisch dargestellt, denn sie illustrieren, dass die Hypothesen Nummer 1 und 2 keine Bestätigung fanden.

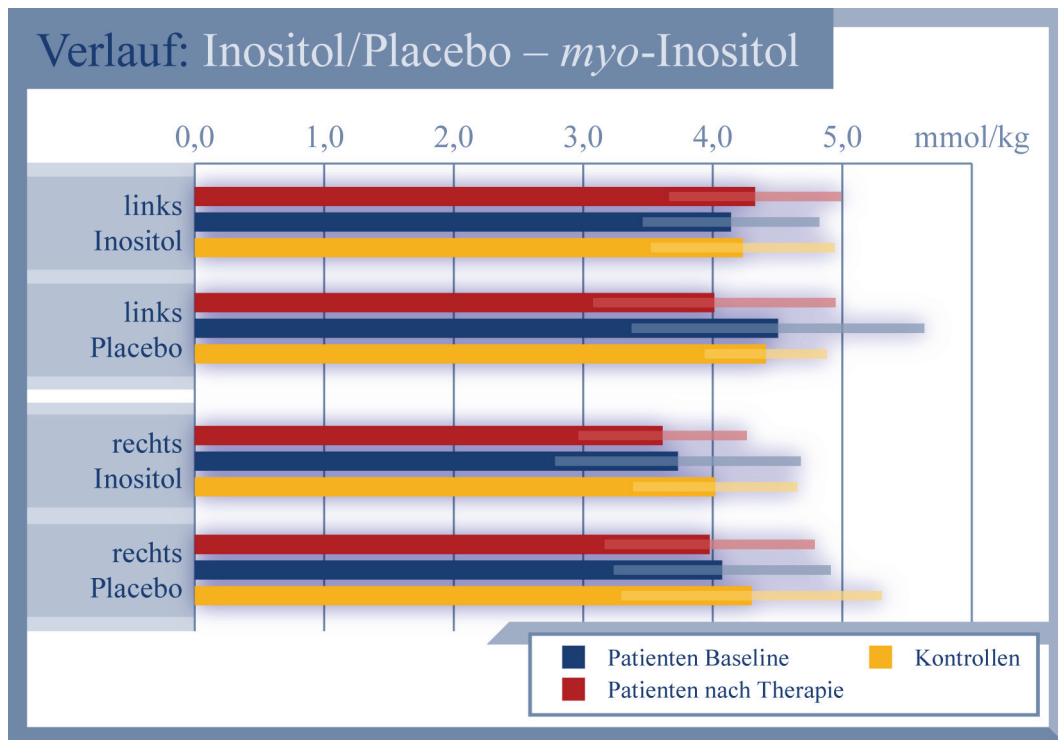


Abb. 5-15: Subgruppenanalyse der mI-Konzentrationen unter Inositol bzw. Placebo im Studienverlauf,⁶⁸ Angaben zu den genauen p-Werten finden sich im Text

Analyse der Subgruppen Responder und Non-Responder

Die Subgruppe der Responder⁶⁹ zeigte in der Baseline-Messung gegenüber den Kontrollpersonen eine im Sinne eines Trends erhöhte mI-Konzentration in der linken Hemisphäre ($p_{\text{Responder-Baseline vs. Responder Kontrollen}} = 0,06$, vgl. Abbildung 5-16), in der rechten Hemisphäre war der Unterschied mathematisch nicht auffällig. Die Differenz lag links im Mittel bei $0,470 \pm 0,656$ mmol/kg ww. Dies entspricht links einer gegenüber den Kontrollen um 11,2 Prozent höheren Konzentration. Nach Therapie fand sich zwischen Respondern und Probanden

68. Zur n-Anzahl der einzelnen Gruppen und den angewendeten Testverfahren (Student-T-Test für abhängige bzw. unabhängige Stichproben) siehe Kapitel „a) Fallzahlen zur statistischen Analyse“ ab Seite 48.

69. Zur Definition der Response siehe Kapitel „5. 2. 1 a) Klinischer Verlauf“ ab Seite 43.

links kein auffälliger Unterschied mehr. Rechts fand sich aber nun ein Trend zu niedrigerer Konzentration bei den Patienten gegenüber den Kontrollen ($p_{\text{Responder-Nach-Therapie vs. Responder Kontrollen}} = 0,09$). Die Differenz lag rechts bei $-0,603 \pm 0,953$ mmol/kg ww und entsprach damit einer Reduktion von 13,8 Prozent. Der Therapieverlauf zeigte zwischen Baseline- und Nach-Therapie-Daten der Responder keine signifikante Veränderung der mI-Konzentration.

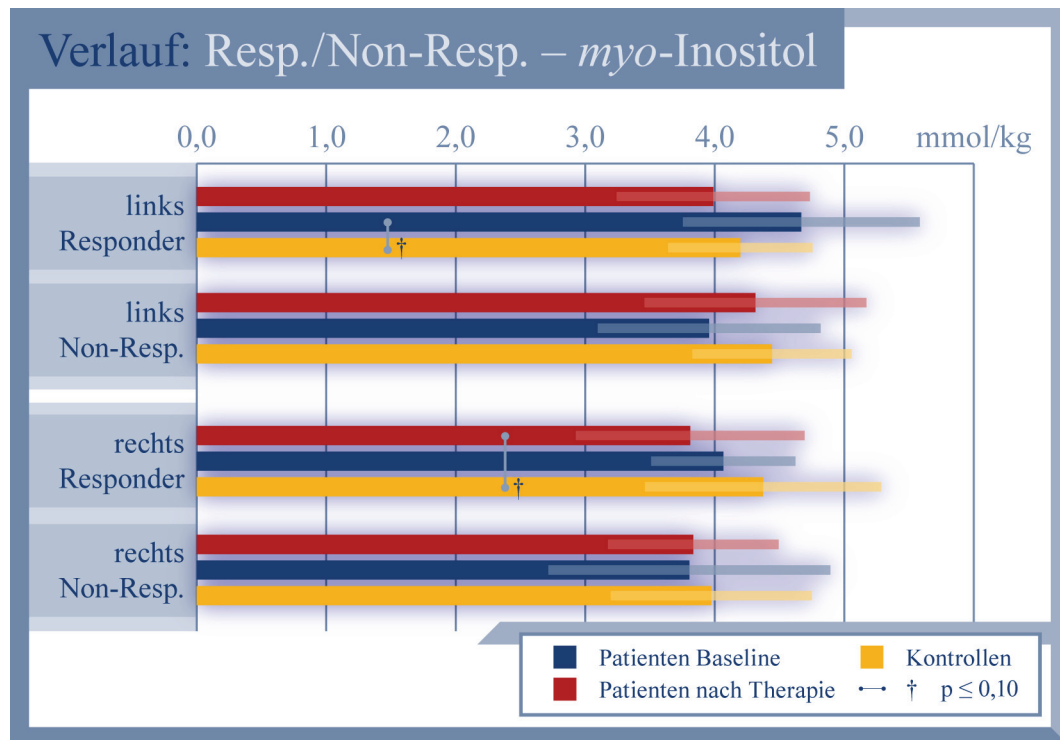


Abb. 5-16: Responder- und Non-Responder-Subgruppenanalyse der mI-Konzentrationen im Studienverlauf,⁷⁰ Angaben zu den genauen p-Werten finden sich im Text

In der Gruppe der Non-Responder konnte weder zu Studienbeginn noch zu Studienende im Vergleich zu den Kontrollen ein signifikanter Unterschied zwischen den mI-Konzentrationen detektiert werden. Auch der Vergleich zwischen Baseline- und Nach-Therapie-Daten der Non-Responder zeigte keine Signifikanz.

Die Gegenüberstellung der mI-Konzentrationswerte der Responder und der Non-Responder ergab weder an der Baseline noch zum Nach-Therapie-Messzeitpunkt eine signifikante Differenz. Die Resultate der Subgruppenanalyse zeigt Abbildung 5-16.

70. Zur n-Anzahl der einzelnen Gruppen und den angewendeten Testverfahren (Student-T-Test für abhängige bzw. unabhängige Stichproben) siehe Kapitel „a) Fallzahlen zur statistischen Analyse“ ab Seite 48.

e) Absolutquantifikation von N-Acetyl-Aspartat

Analyse der Gesamtgruppe

Zum Studienende unterschied sich die NAA-Konzentration in der Patientengruppe (links: $7,877 \pm 0,684$ mmol/kg ww, rechts: $7,452 \pm 0,952$ mmol/kg ww) von derjenigen in der Kontrollgruppe (links: $7,619 \pm 0,798$ mmol/kg ww, rechts: $7,389 \pm 0,602$ mmol/kg ww) nicht signifikant. Zwischen den NAA-Konzentrationen bei Patienten nach Therapie und denen der Kontrollpersonen errechnete sich links eine mittlere Differenz von $0,309 \pm 1,186$ mmol/kg ww und rechts von $0,014 \pm 1,104$ mmol/kg ww.⁷¹ Zwischen den NAA-Messwerten nach Therapie und den entsprechenden Baseline-Daten zeigte sich ebenfalls keine signifikante Veränderung. Der rechnerische Unterschied betrug links $-0,792 \pm 1,911$ mmol/kg ww bzw. rechts $-0,425 \pm 1,155$ mmol/kg ww. Auf eine grafische Darstellung dieser nicht signifikanten Resultate wird verzichtet.

Analyse der Diagnose-Subgruppen F32 und F33⁷²

In der Subgruppe mit der ICD-10-Diagnose F32 fand sich an der Baseline gegenüber den Kontrollpersonen in der linken Hemisphäre eine tendenziell erhöhte NAA-Konzentration ($p_{\text{F32-Baseline vs. F32-Kontrollen}} = 0,096$, vgl. Abbildung 5-17).⁷³ Die Messwerte dieser Subgruppe nach Therapie unterschieden sich nicht signifikant von den Kontrollen. Der intraindividuelle Vergleich zwischen Nach-Therapie- und Baseline-Werten der Subgruppe F32 ergab ebenfalls keine Signifikanz.

Die Subgruppe mit der Diagnose F33 zeigte weder an der Baseline noch nach Therapie gegenüber den alters- und geschlechtsgematchten Kontrollpersonen einen signifikanten Unterschied. Die Nach-Therapie-Konzentration der Subgruppe F33 wich nicht mathematisch auffällig von der Baseline-Konzentration ab.

Die Gegenüberstellung der Nach-Therapie-NAA-Werte der Subgruppen F32 und F33 ergab keine signifikanten Unterschiede. Abbildung 5-17 zeigt die Resultate dieser Subgruppenanalyse.

71. Der Trend eines Unterschiedes in der linken Hemisphäre in der Baseline-Analyse war in der Gesamtanalyse nicht zu finden. Vgl. dazu Kapitel „5. 1. 2 e) Absolutquantifikation von N-Acetyl-Aspartat“ ab Seite 40.

72. Zur Analyse der Baseline-Daten der Diagnose-Subgruppen von Patienten und Kontrollen siehe Kapitel „5. 1. 2 e) Absolutquantifikation von N-Acetyl-Aspartat“ ab Seite 40.

73. Der Trend zu einer erhöhten NAA-Konzentration in der Patientengruppe F32 gegenüber den Kontrollpersonen in der Baseline-Analyse war auch in der Gesamtanalyse zu finden, denn aus dieser Subgruppe entfielen keine Patienten als Drop-Outs. Vgl. dazu im Kapitel „5. 1. 2 e) Absolutquantifikation von N-Acetyl-Aspartat“ Absatz auf Seite 41.

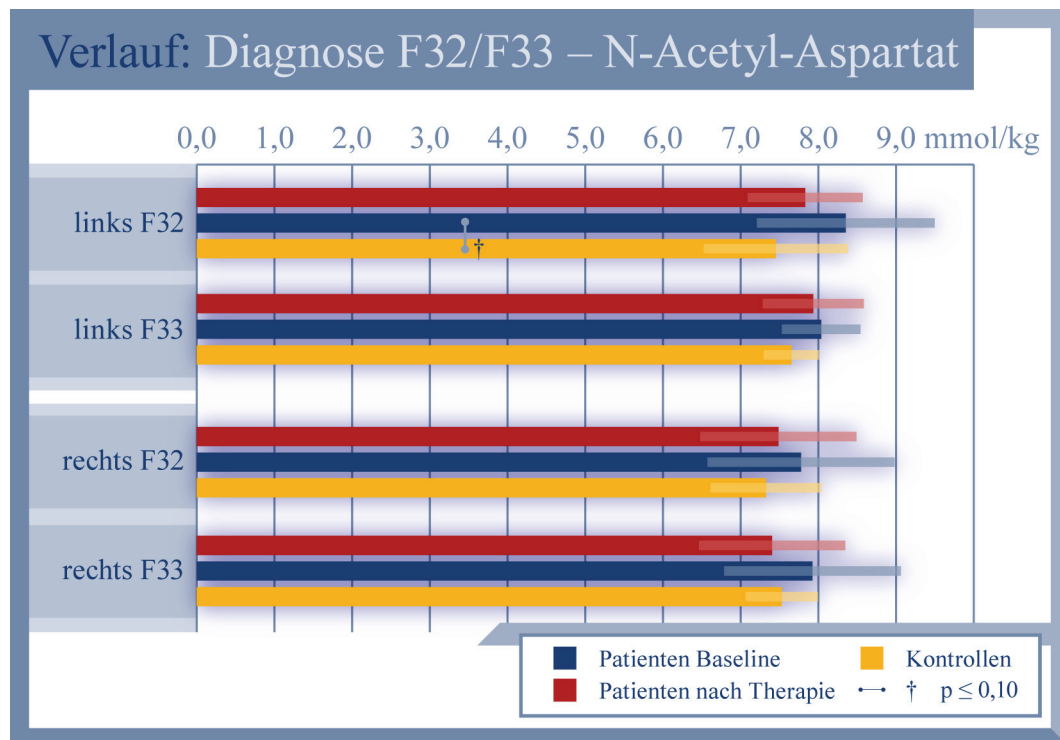


Abb. 5-17: Diagnose-Subgruppenanalyse der NAA-Konzentrationen im Studienverlauf,⁷⁴ Angaben zu den genauen p-Werten finden sich im Text

Analyse der Subgruppen Inositol und Plazebo

Die Gruppe der Patienten, die während der Studie Inositol erhielt, wies in keiner Hemisphäre weder zu Studienbeginn noch nach Studienende im Vergleich zu den alters- und geschlechtsgematchten Kontrollpersonen einen signifikanten Unterschied der NAA-Konzentration auf. Auch der intraindividuelle Vergleich zwischen Baseline- und Nach-Therapie-Werten ergab keine signifikante Veränderung.

In der Plazebo-Gruppe fand sich für die NAA-Konzentration der linken Hemisphäre zum Baseline-Messzeitpunkt im Vergleich zu den entsprechenden Werten der Kontrollpersonen ein Trend zu erhöhten Werten bei den Patienten ($p_{\text{Plazebo-Baseline vs. Plazebo-Kontrollen}} = 0,08$, vgl. Abbildung 5-18). In der rechten Hemisphäre war der Unterschied mathematisch nicht auffällig. Nach Therapie war zwischen Plazebo-Gruppe und Kontrollen in keiner Hemisphäre eine Differenz im Sinne eines Trends oder einer Signifikanz zu messen. Bei Analyse des Therapieverlaufes war die Abnahme der NAA-Konzentration von Baseline zum Nach-Therapie-Messzeitpunkt links wiederum als Trend festzustellen ($p_{\text{Plazebo-Baseline vs. Plazebo-Nach-Therapie}} = 0,09$).

74. Zur n-Anzahl der einzelnen Gruppen und den angewendeten Testverfahren (Student-T-Test für abhängige bzw. unabhängige Stichproben) siehe Kapitel „a) Fallzahlen zur statistischen Analyse“ ab Seite 48.

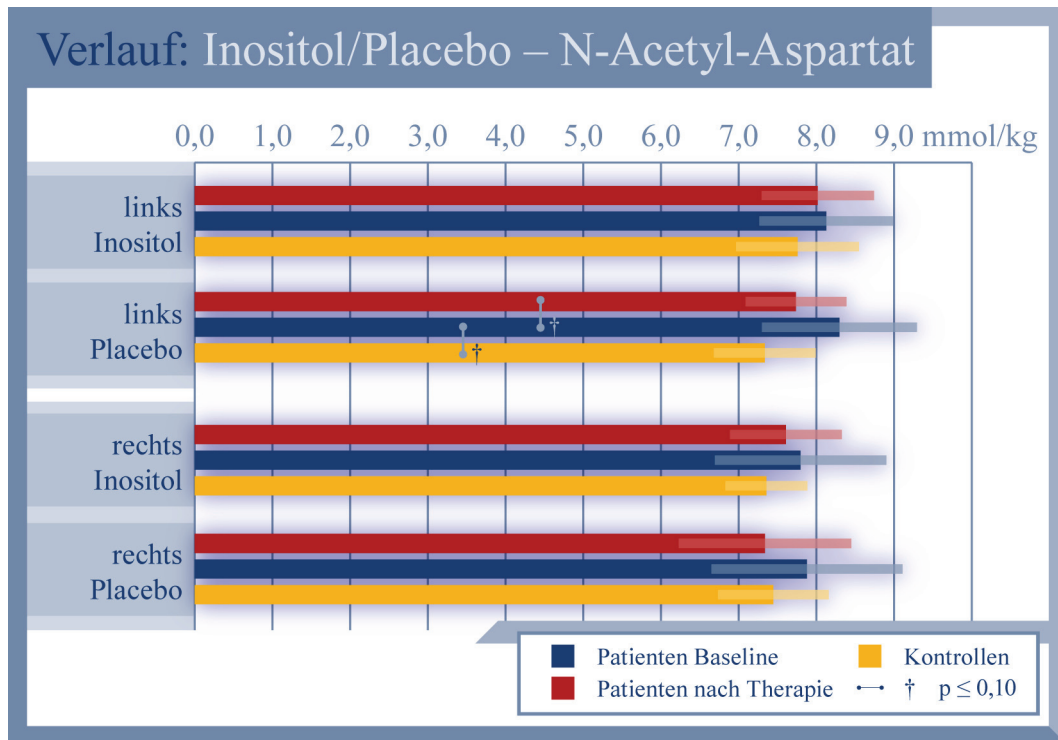


Abb. 5-18: Subgruppenanalyse der NAA-Konzentrationen unter Inositol bzw. Placebo im Studienverlauf,⁷⁵ Angaben zu den genauen p-Werten finden sich im Text

Zwischen Placebo- und Inositol-Gruppe fand sich weder in den Baseline- noch in den Nach-Therapie-Daten ein signifikanter Gruppenunterschied. Die Resultate dieser Subgruppenanalyse stellt Abbildung 5-18 grafisch dar.

Analyse der Subgruppen Responder und Non-Responder

In der Subgruppe der Responder⁷⁶ fand sich zu Studienbeginn im Vergleich zu den Kontrollpersonen in der linken Hemisphäre eine signifikant höhere NAA-Konzentration ($p_{\text{Responder-Baseline vs. Responder-Kontrollen}} = 0,04$, vgl. Abbildung 5-19). In der rechten Hemisphäre war der Unterschied nicht signifikant. Im Vergleich der Werte nach Therapie mit den entsprechenden Werten der Kontrollpersonen fand sich kein auffälliger Unterschied mehr. Auch bei der intraindividuellen Analyse des Therapieverlaufes zeigte sich keine signifikante Differenz zwischen Baseline- und Nach-Therapie-Messung in der Responder-Gruppe.

Die Gruppe der Non-Responder wies hinsichtlich der NAA-Konzentrationen weder in der linken noch in der rechten Hemisphäre und weder zum Baseline- noch zum Nach-Therapie-

75. Zur n-Anzahl der einzelnen Gruppen und den angewendeten Testverfahren (Student-T-Test für abhängige bzw. unabhängige Stichproben) siehe Kapitel „a) Fallzahlen zur statistischen Analyse“ ab Seite 48.

76. Zur Definition der Response siehe Kapitel „5. 2. 1 a) Klinischer Verlauf“ ab Seite 43.

Messzeitpunkt gegenüber den Kontrollpersonen mathematisch auffällige Unterschiede auf. Auch in dieser Gruppe erbrachte der intraindividuelle Vergleich der Daten von Baseline- und Nach-Therapie-Messung keine Signifikanz.

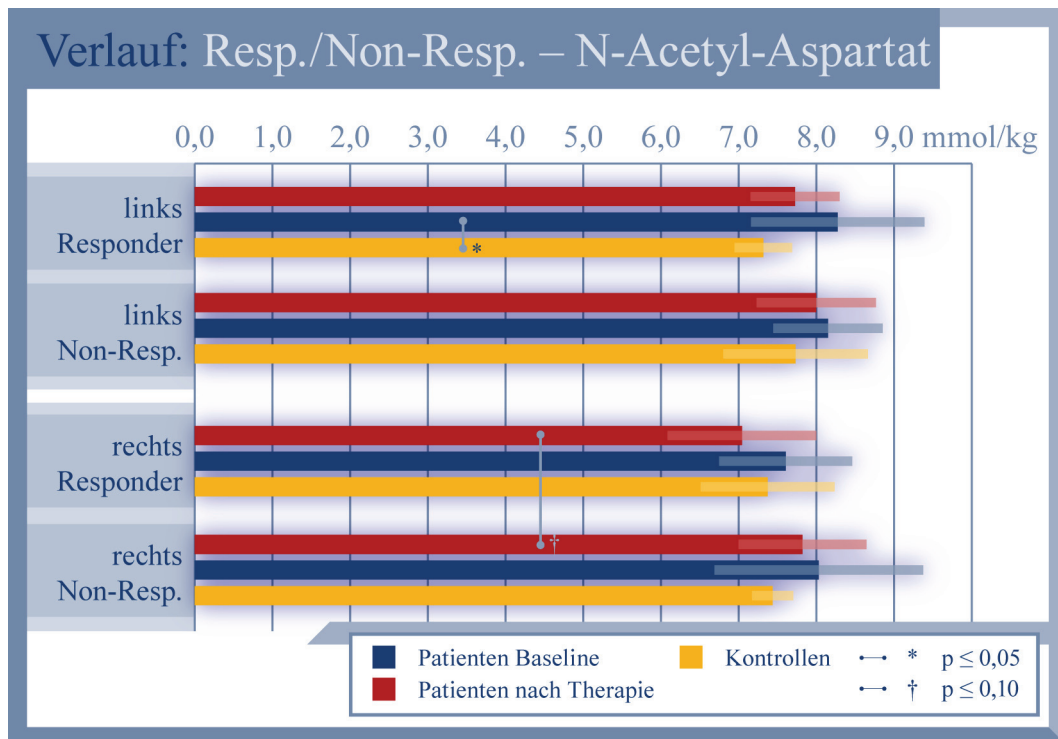


Abb. 5-19: Responder- und Non-Responder-Subgruppenanalyse der NAA-Konzentrationen im Studienverlauf,⁷⁷ Angaben zu den genauen p-Werten finden sich im Text

In der direkten Gegenüberstellung der Responder und Non-Responder zeigte sich an der Baseline kein signifikanter Unterschied, nach Therapie jedoch in der rechten Hemisphäre ein Trend zu einer niedrigeren NAA-Konzentration in der Responder-Gruppe ($p_{\text{Responder-Nach-Therapie vs. Non-Responder-Nach-Therapie}} = 0,08$). Die Resultate aus dieser Subgruppenanalyse veranschaulicht Abbildung 5-19 grafisch.

f) Relativquantifikation anhand der tCr-Peaks

Die in der Literatur verbreitete Relativquantifikation mit dem internen Standard tCr ergäbe anstelle der bisher angeführten, auf der Absolutquantifizierung basierenden signifikanten Konzentrationsunterschiede das in Tabelle 2-12 beschriebene Bild.

77. Zur n-Anzahl der einzelnen Gruppen und den angewendeten Testverfahren (Student-T-Test für abhängige bzw. unabhängige Stichproben) siehe Kapitel „a) Fallzahlen zur statistischen Analyse“ ab Seite 48.

Die von Tabelle 2-6 leicht abweichenden Baseline-Werte in Tabelle 2-12 ergeben sich durch die Drop-outs im Therapieverlauf. Daher verändern sich auch die Signifikanzniveaus etwas. Dennoch bleibt die Grundaussage zum Vergleich von Patienten und Kontrollen an der Baseline aus Tabelle 2-6 erhalten.⁷⁸

Tabelle 2-12: Relativquantifikation der Einzelmetabolite zu tCr^a

Metabolite	A Patienten Baseline	B Patienten nach Therapie	C Probanden	Signifikanzen		
				A vs. C gepaart	B vs. C gepaart	A vs. B unabhängig
Cho/tCr links	0,295 ± 0,068	0,299 ± 0,068	0,314 ± 0,047	n. s.	n. s.	n. s.
Cho/tCr rechts	0,284 ± 0,072	0,280 ± 0,073	0,314 ± 0,064	n. s.	n. s.	n. s.
mI/tCr links	0,824 ± 0,206	0,860 ± 0,236	0,904 ± 0,101	† (p = 0,07)	n. s.	n. s.
mI/tCr rechts	0,775 ± 0,118	0,864 ± 0,236	0,944 ± 0,176	** (p = 0,001)	n. s.	† (p = 0,09)
NAA/tCr links	1,555 ± 0,243	1,626 ± 0,355	1,583 ± 0,186	n. s.	n. s.	n. s.
NAA/tCr rechts	1,567 ± 0,214	1,681 ± 0,373	1,684 ± 0,193	† (p = 0,08)	n. s.	n. s.

a. Die angegebenen Werte sind Mittelwerte der Quotienten, gefolgt von der Standardabweichung (±). Signifikanzen wurden nach Student-T-Test für gepaarte bzw. unabhängige Stichproben berechnet.

Der an der Baseline signifikante Unterschied des Quotienten mI/tCr der Patientengruppe gegenüber den Kontrollen rechts frontal nivelliert sich im Studienverlauf. Im Vergleich zwischen Baseline- und Nach-Therapie-Daten zeigt sich diese Veränderung rechts als Trend. Auf eine Subgruppenanalyse mit den relativquantifizierten Daten soll an dieser Stelle verzichtet werden, da nur die Absolutquantifikation eine zuverlässige Interpretation der Daten zulässt.

78. Vgl. dazu im Kapitel „5. 1. 2 f) Relativquantifikation anhand der tCr-Peaks“ ab Seite 42.

g) Korrelationen zwischen HAMD-, SDS-Gesamtscores, Alter, Krankheitsdauer und Metabolitenkonzentrationen für die Gesamtgruppe der Patienten

Es finden sich signifikante Korrelationen, die in Tabelle 2-13 aufgeführt sind. Für die Analyse wurden Korrelationen zwischen den Konzentrationen der Metabolite und den Gesamtscores für HAMD und SDS zum einen an der Baseline und zum anderen am Nach-Therapie-Messzeitpunkt untersucht. Alter und Krankheitsdauer wurden jeweils allen Metabolitenkonzentrations- und Skalenwerten zu beiden Messpunkten gegenübergestellt.

Tabelle 2-13: Signifikante Ergebnisse der Korrelationsanalysen im Therapieverlauf depressiver Patienten^a

	korreliert mit	R	Signifikanz	n
Alter	NAA rechts nach Therapie	-0,558	** (p = 0,01)	19
	Cho-Differenz ^b rechts	0,498	* (p = 0,05)	16
	NAA-Differenz rechts	0,597	** (p = 0,01)	17
Krankheitsdauer	tCr rechts nach Therapie	0,568	** (p = 0,01)	19
	tCr-Differenz links	-0,506	* (p = 0,04)	17
	tCr-Differenz rechts	-0,619	** (p = 0,008)	17
SDS vor Therapie	NAA rechts vor Therapie	-0,507	* (p = 0,04)	17
SDS nach Therapie	mI links nach Therapie	0,498	* (p = 0,04)	18
HAMD-Differenz	mI-Differenz links	-0,503	* (p = 0,05)	16
SDS-Differenz	mI-Differenz links	-0,675	** (p = 0,004)	16

a. Korrelation nach Spearman. Trends sind nicht dargestellt.

b. Differenzen errechnen sich aus Werten nach Therapie abzüglich Baseline-Werten.

6 Diskussion

6. 1 Hypothesenauswertung⁷⁹

6. 1. 1 Hypothese 1

Zwischen unbehandelten depressiven Patienten und alters- und geschlechtsgematchten Kontrollpersonen fand sich rechts präfrontal kein signifikanter Unterschied der mI-Konzentration.⁸⁰ Hypothese 1 muss daher verworfen werden.

⁷⁹. Vgl. zu den Hypothesen Seite 23.

⁸⁰. Vgl. zur Analyse der mI-Daten an der Baseline im Kapitel „5. 1. 2 d) Absolutquantifikation von myo-Inositol“ ab Seite 39.

Der hypothetisch erwartete mI-Konzentrationsunterschied beruhte auf den Ergebnissen der relativquantifizierten Analyse einer Vorstudie (Frey 1998). Aufgrund der absolutquantifizierten Daten lässt sich die Relativquantifikation berechnen. Dann allerdings wird mit Hilfe dieser Daten das Ergebnis der Vorstudie bestätigt. Im rechten präfrontalen Voxel findet sich zu Studienbeginn bei depressiven Patienten ein signifikant erniedrigter Quotient für mI/tCr. In der weit verbreiteten Annahme, die tCr-Konzentration sei verhältnismäßig konstant und als interner Standard nutzbar (Frahm 1989, Miller 1991), führt diese Beobachtung zu dem Schluss, in der untersuchten Patientengruppe sei die mI-Konzentration niedriger als in der Kontrollgruppe. Allerdings wird durch die absolutquantifizierten Daten deutlich, dass dem reduzierten mI/tCr-Quotienten eine erhöhte tCr-Konzentration zugrunde liegt.

6. 1. 2 Hypothese 2

Die vierwöchige Inositol-Einnahme (18 g pro Tag) erhöhte in der vorliegenden Studie die cerebrale mI-Konzentration im Vergleich zu Placebo bei doppelblindem Studiendesign nicht signifikant.⁸¹ Hypothese 2 muss daher verworfen werden.

In den vorliegenden Daten stieg in der Inositol-Gruppe die mI-Konzentration in der linken Hemisphäre um $0,258 \pm 0,711$ mmol/kg ww, rechts sank sie jedoch um $0,118 \pm 1,037$ mmol/kg ww. Im Vergleich dazu sank die mI-Konzentration in der Placebo-Gruppe in beiden Hemisphären (Differenz links: $-0,637 \pm 1,330$ mmol/kg ww, Differenz rechts: $-0,033 \pm 0,994$ mmol/kg ww).

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Inositol die BHS nur schwer überwindet (Moore 1999, Groenen 2003). Zwar beobachteten Levine et al. in einer offenen Studie einen 70-prozentigen Anstieg der Inositol-Konzentration im Liquor bei einer Dosierung von 12 g pro Tag (Levine 1993) und konnten in Therapiestudien eine antidepressive Wirkung dieser Inositoldosis schon innerhalb der ersten zwei Wochen nachweisen (Levine 1995, Levine 1997), jedoch muss der Konzentrationsanstieg im Liquor nicht zwingend mit einer präfrontalen *myo*-Inositol-Konzentrationssteigerung in der weißen Substanz einhergehen. Möglicherweise reicht eine Dosis von 18 g pro Tag nicht aus, um trotz hoher Messgenauigkeit des 3,0-T-MRS-Gerätes in präfrontalen Neuronenverbindungen den *myo*-Inositol-Anstieg zu detektieren. Darüber hinaus könnte auch die Dauer der Behandlung eine Rolle spielen. So wäre denkbar, dass eine Konzentrationssteigerung des cerebralen mI durch die Inositol-Therapie erst nach länger andauernder Gabe

81. Vgl. zur Analyse der mI-Daten nach Therapie im Kapitel „5. 2. 2 Analyse der Subgruppen Inositol und Placebo“ ab Seite 60.

messbar wird, obwohl therapeutische Effekte schon früher zum Tragen kommen. Weil das Gehirn unter anderem über die mI-Aufnahme oder Abgabe sein Volumen verändern kann (Isaacks 1994), wäre es darüber hinaus denkbar, dass initial auftretende Anstiege der cerebralen mI-Konzentration bald nach Substitutionsbeginn eine analoge Auswirkung auf das Hirnvolumen bei länger andauernder Inositol-Zufuhr nach sich ziehen, so dass zum Messzeitpunkt nach vier Wochen keine signifikanten mI-Konzentrationsabweichungen zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe mehr beobachtbar waren.

6. 1. 3 Hypothese 3

In der Inositol-Gruppe unterschieden sich die HAMD- und SDS-Gesamtscores nach vierwöchiger Therapie nicht signifikant von den Scores der Placebo-Gruppe.⁸² Hypothese 3, die einen antidepressiven Effekt von Inositol in Kombination mit Citalopram annimmt, hat sich daher als nicht zutreffend erwiesen.

An der Baseline fand sich in der vorliegenden Untersuchung zwischen den randomisiert zugeordneten Patienten in der Verum- und der Placebo-Gruppe kein signifikanter Unterschied der HAMD- und SDS-Gesamtscores. Die Ausgangsposition hinsichtlich des Schweregrades der Depression war demnach in beiden Gruppen gleich. Mit dem angewendeten doppelblinden Design wurden Einflüsse auf Behandler und Patienten hinsichtlich der Krankheitsbeurteilung durch eine bekannte Therapiegruppenzugehörigkeit ausgeschlossen. Die beiden Zucker Inositol und Glucose (Placebo) schmecken gleich und lassen keine spezifischen Begleiterscheinungen erwarten.⁸³ Da alle Patienten vom gleichen Psychiater betreut wurden, sind interpersonelle Beurteilungsschwankungen als eventuelle Fehlerquelle ebenso auszuschließen. Studien von Levine et al. konnten zunächst in einer offenen Studie (Levine 1993), später in doppelblindem Placebo-kontrollierten Design (Levine 1995) einen antidepressiven Effekt von Inositol in einer Dosis von 12 g pro Tag mit Hilfe von HAMD-Scores schon innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen und deutlicher nach weiteren zwei Therapiewochen nachweisen. Diese Daten waren unter anderem die Grundlage für die Planung der vorliegenden Studie.

Ausführlichere Untersuchungen zu Add-on-Effekten einer Inositol-Therapie lagen zum Planungszeitpunkt der Studie nicht vor. In der Zwischenzeit mehrten sich Hinweise darauf, dass Inositol als zusätzliche Medikation parallel zu einer SSRI-Behandlung keine die Therapie be-

82. Vgl. zur Analyse der HAMD- und SDS-Daten im Gruppenvergleich Inositol vs. Placebo im Kapitel „5. 2. 1 b) Inositol-Supplementation gegen Placebo“ ab Seite 45.

83. Die einzige Begleiterscheinung, die in beiden Gruppen vereinzelt angegeben wurde, war vorübergehend weicher Stuhl bis geringgradige Diarrhoe.

schleunigenden oder verbessernden Eigenschaften zu haben scheint (Levine 1999, Nemets 2001). Plazebo-kontrollierte Studien mit Inositol bei depressiver Störung beschränkten sich allerdings auf therapieresistente Patienten (Nemets 2001). Hingegen zeigte Inositol bei depressiven Episoden im Rahmen bipolar-affektiver Störung als zusätzliche Medikation zu Lithium, Carbamazepin oder Valproat nachweisbare antidepressive Wirkung (Chengapp 2000). Um das in der vorausgehenden Untersuchung (Frey 1998) beobachtete Resultat erniedrigter mI/tCr-Quotienten bei Depressiven mittels Absolutquantifikation zuverlässig zu überprüfen, schlossen wir lediglich unmedizierte depressive Patienten in die neue Studie ein. Aus ethischen Gründen wollten wir diesen Patienten nicht lediglich eine fraglich wirksame Studienmedikation anbieten und eine nachgewiesenen wirksame Therapie vorenthalten.

Vor dem Hintergrund der inzwischen verfügbaren weiteren Plazebo-kontrollierten Inositol-Add-on-Studien überrascht es nicht, dass in der vorliegenden Studie Inositol begleitend zu einer Citalopram-Therapie keine signifikanten Differenzen der Therapieresponse auf den HAMD- und SDS-Skalen gegenüber der Kombination aus Plazebo und Citalopram bewirkt hat.

6. 2 Ergebnisse abseits der Ausgangshypothesen

6. 2. 1 Creatin-Resultate

a) Analyse und Literaturvergleich

Die vorliegende ^1H -MRS-Studie zeigt mit Hilfe einer absolutquantifizierenden Messtechnik bei drei Tesla Feldstärke signifikant höhere tCr-Konzentrationen in der präfrontalen Hirnregion unmedizierter depressiver Patienten im Vergleich zu alters- und geschlechtsgematchten gesunden Kontrollpersonen. Dieses Ergebnis war unerwartet und ist in der zurzeit verfügbaren Literatur noch nicht beschrieben worden. Bisher bestand in der Literatur ein Konsens in der Annahme, die tCr-Konzentration sei bei Patienten, die nicht unter Cr-Defizit-Syndromen leiden (Steingard 2000, Stromberg 2003), verhältnismäßig stabil, so dass es als interner Standard zur Relativquantifikation weiterer mittels ^1H -MRS erfassbarer Metabolite genutzt wurde und wird (Frahm 1989, Martinez 2004).⁸⁴ Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstreichen neuerlich die Notwendigkeit, messbare Veränderungen im Rahmen der ^1H -MRS absolut zu quantifizieren (Gruber 2003a).

84. Vgl. dazu im Kapitel „2. 1. 4 Fourier-Transformation und Quantifizierungstechniken“, Abschnitt auf Seite 10.

Zöge man lediglich die Relativquantifikation der Baseline-Daten in der vorliegenden Studie heran, so ergäbe sich in der Patientengruppe gegenüber den Kontrollpersonen ein rechts präfrontal signifikant erniedrigter Quotient mI/tCr sowie rechts signifikant niedrigere Quotienten für Cho/tCr und NAA/tCr sowie ein Trend zu niedrigerem Cho/tCr links.⁸⁵ Daraus wäre der Schluss naheliegend gewesen, bei depressiven Patienten rechts erniedrigte präfrontale Konzentrationen von mI , Cho und NAA zu vermuten, wie verschiedene relativ quantifizierende Studien zeigen (Frey 1998, Winsberg 2000, Kusuma 2001, Chang 2003, Kaufman 2003). Möglicherweise lassen sich die Resultate der vorausgehenden Untersuchung an depressiven unmedizierten Patienten von Frey et al. (eventuell auch weiterer relativquantifizierender Studien) ursächlich auf eine erhöhte tCr -Konzentration zurückführen – im Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden 3-T- ^1H -MRS-Studie. Leider ist eine neuerliche Analyse der Daten aus der Vorgängerstudie aufgrund der fehlenden, zur Absolutquantifikation jedoch unerlässlichen Wässersignal-Messung nicht möglich.

Nach heutiger Literaturlage wurde in noch keiner ^1H -MRS-Studie an unipolar-depressiven Patienten eine erhöhte tCr -Konzentration beschrieben. Einen Überblick über den Großteil verfügbarer Studien zum Thema geben Lyoo et al. (Lyoo 2002). In den zurückliegenden zehn Jahren finden sich von Kato et al. ^{31}P -MRS-Untersuchungen überwiegend an Patienten mit bipolar affektiver Störung, die während depressiver Phasen im Frontallappen eine erniedrigte PCr -Konzentration zeigten (Kato 1992,⁸⁶ Kato 1994, Kato 1995). Eine zusätzliche Untersuchung mittels ^1H -MRS der gleichen Forschergruppe beobachtete wiederum bei bipolar-affektiv erkrankten Patienten eine reduzierte tCr -Konzentration bei depressiver im Vergleich zu euthymer Stimmungslage (Hamakawa 1999). Das Signal für tCr im Rahmen der ^1H -MRS vereint die mit diesem Verfahren nicht trennbaren Signale für Cr und PCr .⁸⁷ In das Gehirn gelangt Cr zum einen Teil über das Blut und die BHS, zum anderen Teil wird es im Hirngewebe neu synthetisiert (Baissant 2001, Ohtsuki 2002). In den Zellen – nicht nur im Gehirn, sondern ubiquitär – wird es zu PCr phosphoryliert und dient als Transporter für hochenergetische Phosphate aus den Mitochondrien ins Zytosol (Wyss 2000). Hamakawa et al. halten in der schon zitierten Arbeit weniger eine Störung der ATP-Synthese als eine Veränderung dieses Cr -Metabolismus für verantwortlich für die reduzierte tCr -Konzentration während depressiver Phasen bei bipolarer Erkrankung (Hamakawa 1999).

85. Aufgrund der geringen Fallzahl ist ein Trend bestenfalls als ein Hinweis auf mögliche Veränderungen zu interpretieren.

86. In dieser Arbeit litten zwölf Patienten unter der Diagnose einer MD nach DSM-III-R, zehn Patienten unter einer bipolaren Störung (Bipolar Disorder).

87. Vgl. dazu Abbildung 2-6 auf Seite 9 und Kapitel „2. 2. 2 Creatin“ ab Seite 15.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist nicht ableitbar, ob die beobachtete tCr-Konzentrationserhöhung bei unmedizierten unipolar-depressiven Patienten gegenüber gesunden alters- und geschlechtsgematchten Kontrollpersonen auf einem Anstieg des Cr, des PCr oder beider Substanzen beruht. Dennoch steht dieses Resultat im Gegensatz zu den gemessenen reduzierten Werten von Kato und Hamakawa bei bipolarer Störung. In unserer Studie zeigten die Patienten eine tCr-Erhöhung an der Baseline, nach Therapie mit Citalopram fanden sich normalisierte Konzentrationen. Die Patientengruppe mit rezidivierender Depression zeigte an der Baseline im Vergleich zu Kontrollen rechts frontal eine signifikant, links frontal eine tendenziell höhere tCr-Konzentration. Analoge Unterschiede ergaben sich in der Gruppe F32.⁸⁸ Im direkten Vergleich zwischen F32 und F33 zeigte sich tendenziell eine höhere tCr-Konzentration in der Gruppe F33 rechts frontal. In der Stichprobe, die an der Verlaufsbeobachtung teilnahm ($n = 2 \times 20$), fanden sich diese Verhältnisse nicht mehr, vermutlich wegen der Drop-outs ($n = 4$ in der Subgruppe F33) bzw. wegen der Streuung. Dies zeigt die generelle Problematik von Subgruppenanalysen mit sich verringernden Fallzahlen.

Im vierwöchigen Therapieverlauf war eine signifikante Abnahme der tCr-Konzentration bei Patienten mit einer ersten depressiven Episode (ICD-10 F32) beidseits zu finden, nicht hingegen bei Patienten mit rezidivierend depressiver Störung.⁸⁹ Der unterschiedliche Verlauf zwischen den Subgruppen F32 und F33 bildet sich in einer signifikant niedrigeren tCr-Konzentration bei den Patienten mit einer Diagnose F32 im Vergleich zu denjenigen mit F33 am Therapieende ab. Demnach ist bei Patienten mit längerem, rezidivierendem Krankheitsverlauf (F33) die tCr-Konzentrationserhöhung deutlicher und konstanter, was die Spekulation gestattet, dass die gesteigerte tCr-Konzentration Ausdruck eines pathologischen Prozesses ist. Der biologische Befund einer tCr-Konzentrationsänderung wäre mit dem rezidivierenden, episodischen Verlauf, der als klinischer Marker für eine biologische Ätiologie gilt, vereinbar. Diese Hypothese wird auch dadurch genährt, dass Therapieresponder ebenfalls eine initial gegenüber Kontrollen erhöhte, im Therapieverlauf tendenziell abfallende tCr-Konzentrationen aufwiesen.⁹⁰

88. Vgl. dazu Abbildung 5-3 auf Seite 38.

89. Vgl. dazu Abbildung 5-11 auf Seite 56.

90. Vgl. dazu Abbildung 5-13 auf Seite 58.

b) Erklärungsmodelle*Untersuchungsbedingte Einflussgrößen bei der ^1H -MRS*

Wie könnte sich die tCr-Erhöhung erklären lassen, wenn sie nicht auf einem realen tCr-Anstieg beruhte? Eventuell könnte aufgrund von Positionierungsvariationen ein uneinheitlicher Anteil grauer Substanz in den gemessenen Voxeln, die laut Protokoll möglichst in der weißen Substanz liegen sollten, die Beobachtung erklären. In der grauen Substanz liegen die tCr-Konzentrationen höher als in der weißen (Pouwels 1998, Pfefferb 1999). Allerdings sollten solche Positionierungseffekte bei depressiven Patienten und Kontrollpersonen gleichermaßen zu einem tCr-Anstieg führen. Darüber hinaus trägt bei der Untersuchung von Regionen weißer Substanz ein sehr geringer Anteil grauer Substanz nicht zu wesentlichen Veränderungen der zu messenden tCr-Konzentration bei (Gruber 2003a).

Bei Patienten mit affektiven Störungen zeigten Studien in Hirnregionen, die an der Affektregulation beteiligt sind, so beispielsweise im Frontallappen, hirnorganische Veränderungen (Soares 1997b, Burruss 2000). MRT- und pathohistologische Untersuchungen bei unipolarer depressiver Störung weisen darüber hinaus auf verringerte Volumina des Frontallappens hin (Soares 1997a, Rajkowska 1999). In der vorliegenden Studie zeigten sich weder in den MRT-Aufnahmen noch in der MRS Hinweise auf eine frontale Atrophie, auf Neuronenabbau oder erhöhte Gliazellanteile. Atrophie als Ergebnis eines Neuronenuntergangs oder Axonverlustes bewirkt in der ^1H -MRS insbesondere Reduktionen der NAA-Konzentration und beeinflusst nicht in erster Linie das tCr. Bei degenerativen Hirnerkrankungen wie Morbus Alzheimer (Shonk 1995, Heun 1997, Martinez 2004), Infarzierung (Lanferma 1995, Nakano 1998), Morbus Parkinson (Holshous 1995), Chorea Huntington (Schapiro 2004) und Multipler Sklerose (Zaffaroni 2003) konnte eine NAA-Reduktion eindeutig nachgewiesen werden. Die bei diesen Erkrankungen untersuchten Läsionen stellten sich als strukturelle und irreversible Veränderungen heraus. Manche Studien beschrieben auch bei affektiven Störungen eine präfrontale NAA-Konzentrationsabnahme (Winsberg 2000, Chang 2003), die im Einklang mit den beschriebenen Frontallappendegenerationen stünde oder eine neuronale Hypofunktion anzeigen könnte. Diese Studien quantifizierten allerdings relativ zu tCr. Eine mögliche Variabilität der tCr-Konzentration erschwert die Interpretation dieser Studien. Insbesondere bei Chang et al., die in ihrer Studie Kinder mit bipolarer Störung untersuchen, wäre alternativ zu einem womöglich durch Degenerationsprozesse verursachten Absinken des NAA möglicherweise an einen passageren Anstieg des tCr zu denken.

Ergebnisse aus anderen Untersuchungsverfahren

Cr spielt eine bedeutende Rolle im Energiehaushalt der Zelle. Daher liegt eine Verbindung zwischen Cr und dem Glukosemetabolismus nahe. Es stellt sich also die Frage, welche Beobachtungen PET- und SPECT-Untersuchungen hinsichtlich des Glukosehaushaltes liefern. Im Wesentlichen beobachten solche Untersuchungen bei Patienten mit unipolar depressiver Störung einen regional präfrontal verringerten Glukosemetabolismus und einen reduzierten präfrontalen Blutfluss (Drevets 1998, Kimbrell 2002). In einer 18-Fluorodeoxyglucose-PET-Studie zeigten Kennedy et al. im dorsolateralen, venterolateralen und medialen pFK depressiver Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen einen reduzierten Glukoseumsatz, der sich nach antidepressiver Paroxetin-Therapie wieder normalisierte (Kennedy 2001). Wenn man davon ausgeht, dass ein erhöhtes Cr einen gesteigerten Stoffwechsel anzeigt, dann stehen die genannten PET-Ergebnisse in Widerspruch zu unseren ^1H -MRS-Befunden in der präfrontalen weißen Substanz. Drevets et al. fanden im linken lateralen orbitalen Kortex sowie in der Region der linken Amygdala bei unmedizierten depressiven Patienten einen erhöhten Glukosestoffwechsel im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, allerdings im dorsomedialen und dorsoanterolateralen pFK beidseits eine reduzierte Glukosestoffwechsellage (Drevets 2002). Die Veränderungen der Stoffwechsellage variieren offensichtlich innerhalb des Frontallappens, so dass Messungen der Metabolite sich nach Möglichkeit auch in der ^1H -MRS an kleinen definierten anatomischen, aber auch funktionellen Struktureinheiten ausrichten sollten, um relevante Aussagen zu erzielen. Selbstverständlich könnten metabolische Veränderungen in grauer und weißer Substanz unterschiedlich geartet sein, so dass allein deshalb die PET-Befunde im Cortex kaum seriös mit unseren ^1H -MRS-Befunden vergleichbar sind.

Depression ist mit Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen assoziiert. Ravnkilde et al. testeten 40 Patienten während einer schweren depressiven Episode im Rahmen einer stationären Krankenhausbehandlung mit einer ausführlichen neuropsychologischen Testbatterie und verglichen die Ergebnisse mit denen gesunder Kontrollpersonen (Ravnkilde 2002). Überraschenderweise absolvierten die Patienten einige der psychometrischen Tests mit besseren Resultaten als die Kontrollpersonen, so beispielsweise den „Wisconsin Card Sorting Test“ (WCST), der die Funktion des pFK beschreibt sowie zur Beobachtung von Hirnfunktionen unter mittlerer bis hoher Arbeitsbelastung dient.⁹¹ Dabei stehen Fähigkeiten zur Planung und Durchführung von Problemlösungsstrategien und zur Anpassung dieser Strategien an Störfaktoren im Mittelpunkt. Darüber hinaus untersuchte die gleiche dänische Forschergruppe mittels PET den cerebralen

91. Vgl. <http://it.uku.fi/biosignal/wiscons.shtml> (28. September 2004).

Blutfluss als Maß für die Hirnaktivität und den Zusammenhang zu kognitiven Funktionen bei einer Gruppe depressiver Patienten (Ravnkilde 2003). Dabei waren Ergebnisse in kognitiven Funktionstests und der regionale Blutfluss in bestimmten Hirnregionen positiv miteinander korreliert. So war beispielsweise ein gutes Abschneiden im WCST begleitet von hohem cerebralen Blutfluss im pfK beider Hemisphären, im rechten Temporallappen und dem linken Cerebellum. In der Kontrollgruppe fanden sich dagegen keine den Korrelationen innerhalb der Patientengruppe entsprechenden Zusammenhänge. Anders ausgedrückt zeigen diese Beobachtungen, dass depressive Patienten andere Hirnregionen mehr zu aktivieren scheinen als gesunde Probanden. Dieses Phänomen wird als Neuroplastizität bezeichnet – ein Prozess, bei dem beispielsweise lokale Zuordnung von Funktionen geschädigter Hirnareale auf andere, intakte Hirnbereiche verlagert wird (Grafman 2000). Nach antidepressiver Therapie zeigten Kocmur et al. in einer SPECT-Analyse bei initial depressiven Patienten eine Abnahme der cerebralen Perfusion in rechts frontalen und temporalen Hirnregionen verglichen mit der Messung vor Therapie (Kocmur 1998).

In der vorliegenden Studie zeigten depressive Patienten an der Baseline im Vergleich zu Kontrollpersonen signifikant höhere tCr-Konzentrationen. Der Unterschied war nach Therapie mit Citalopram nicht mehr zu detektieren. Die initiale tCr-Erhöhung könnte vor dem Hintergrund der genannten PET- und SPECT-Studien als ein Epiphänomen aufgrund eines erhöhten regionalen Blutflusses zustande gekommen sein, denn die regionale Perfusion hängt von komplexen Aktivierungs- und Deaktivierungsmechanismen, von Regulationen der synaptischen Transmission und des Zellmetabolismus ab (Gardner 2003). Eventuell erklärt sich die spätere Normalisierung der tCr-Konzentration nach Therapie damit, dass die initiale Neuordnung bestimmter Hirnfunktionen nach Abklingen der Depression nicht mehr nötig ist. Interessanterweise zeigten diejenigen Patienten, die später auf die Citalopram-Therapie ansprachen, und diejenigen mit einer ersten depressiven Episode eine besonders ausgeprägte tCr-Erhöhung.

Effekte eines tCr-Konzentrationsanstiegs

Aufgrund dieser Überlegungen ist es von Interesse, den Nutzen, den ein Patient im Rahmen einer Depression aus einer erhöhten präfrontalen tCr-Konzentration im Sinne einer Kompensation ziehen könnte, eingehender zu untersuchen.

Wie könnten Patienten von einer erhöhten tCr-Konzentration profitieren? Cr vermag bis zu einem gewissen Grad eine passager reduzierte ATP-Synthese aufgrund von Sauerstoff- oder Glukosemangel auszugleichen, indem es als Puffer für hochenergetische Phosphate fungiert.

Laborversuche an Hirngewebe von Ratten weisen darauf hin, dass eine Behandlung mit Cr die Widerstandsfähigkeit der Zellen gegen anoxische bzw. ischämische Schäden vergrößert, indem sie die Zeit bis zur anoxischen Depolarisation verlängert – Cr erhöht die Krampfschwelle ([Balestrino 2002](#)). Ratten mit „erlernter Hilflosigkeit“, einem etablierten Tiermodell für Depression, zeigten nach einer Serie von sechs elektrokonvulsiven Schocks (ECT) über sechs Tage eine erhöhte Krampfschwelle und einen Anstieg der Cr-Konzentration, die bei Ratten ohne „erlernte Hilflosigkeit“ im gleichen Setting nicht zu beobachten waren ([Sartorius 2003](#)). Es besteht demnach ein Zusammenhang zwischen Depression, Cr und Krampfschwelle.

Neben solchen Labor- und tierexperimentellen Ergebnissen finden sich in der Literatur aber auch Resultate aus Untersuchungen zur Cr-Supplementation beim Menschen. Aus Studien der Sportmedizin weiß man um positive physiologische Wirkungen von Cr bei Athleten, aber auch bei Patienten mit unterschiedlichen muskulären und neuromuskulären Erkrankungen ([Persky 2003](#), [Powers 2003](#), [Rawson 2003](#), [Warber 2002](#)). Rae et al. überprüften die Hypothese, ob eine orale Cr-Supplementation bei gesunden Probanden Resultate bei Intelligenz-Tests und die Psychometrie des Arbeitsgedächtnisses verbessern würde. 45 gesunde Erwachsene, die sich vegetarisch ernährten, erhielten über sechs Wochen täglich fünf Gramm Cr in einem doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Cross-over-Design. Unter Cr-Supplementation erreichten die Probanden in einem Arbeitsgedächtnis-Test und einem Intelligenztest⁹² – in geschwindigkeitsabhängigen Leistungstests – signifikant bessere Ergebnisse als unter Plazebo ([Rae 2003](#)). Eine orale Aufnahme von Cr konnte demnach Hirnfunktionen verbessern. Eine kontrollierte Studie zum Einfluss einer Cr-Supplementation bei depressiven Patienten ist nach bisherigem Kenntnisstand noch nicht durchgeführt worden.

Neben der Idee, dass das erhöhte Cr dem Depressiven – insbesondere jenem, der sich im Therapieverlauf als Therapieresponder herausstellte – half, muss daran gedacht werden, dass der tCr-Anstieg könnte auch Teil der Pathogenese der Depression sein könnte. Um diese Überlegung zu hinterfragen, ist ein Blick auf die Wirkung von Lithium als stimmungsstabilisierendes Ion hilfreich. Dabei könnte Lithium als Substituent für Na^+ -Ionen einen direkten hemmenden Einfluss auf die Aktivität des Na^+ - und Cl^- -abhängigen Cr-Transporters haben. Daraus resultierte eine reduzierte Cr-Transporter-Aktivität und somit eine verminderte intrazelluläre tCr-Konzentration ([Guimbal 1993](#), [Sora 1994](#), [Wyss 2000](#)). Vor dem Hintergrund dieses Wirkmechanismus' während manischer Phasen und der Studien von Kato et al., die bei bipolar affektiv erkrankten Patienten während depressiver Phasen ein erniedrigtes PCr messen konnten

92. Es wurden ein Zahlengedächtnistest und „Raven's Advanced Progressive Matrices“ durchgeführt.

(Kato 1994, Kato 1995), verliert die oben genannte Gegenhypothese an Plausibilität. Ein anti-depressiver Effekt des Cr erscheint naheliegend. Somit könnte der Baseline-Unterschied der tCr-Konzentration zwischen Respondern und Non-Respondern in der vorliegenden Studie darauf hinweisen, dass eine Cr-Augmentation ein biologisches Phänomen ist, das zur erfolgreichen Behandlung mit Antidepressiva wie Citalopram beiträgt.

Regulation der intracerebralen tCr-Konzentration

Neuronen verfügen im Unterschied zu Astrozyten über einen Cr-Transporter zur Aufnahme von Cr aus dem Serum. Astrozyten hingegen besitzen anders als Neuronen Enzyme zur Cr-Synthese (Baissant 2001, Speer 2004). Die zwei Enzyme, die bei der Cr-Synthese eine entscheidende Rolle spielen, sind die Enzyme AGAT und GAMT (Wyss 2000).⁹³ Beide Enzyme werden im Hirngewebe ubiquitär exprimiert, wenn auch mit unterschiedlicher Transkriptionsgeschwindigkeit (Baissant 2001). In Astrozyten des Hirngewebes findet bis zu einem gewissen Ausmaß eine de-novo-Cr-Synthese statt. Nach derzeitigem Kenntnisstand wurde bisher kein Syndrom mit einer erhöhten Enzymaktivität oder -induktion von AGAT und GAMT beschrieben oder in Verbindung gebracht. Ein Cr-Mangel wird von Neuronen durch Aufnahme und Transport von Cr über die BHS ausgeglichen. Entsprechende Cr-Transporter in der BHS konnten nachgewiesen werden (Ohtsuki 2002, Persky 2003). Mutationen im genetischen Code der Cr-Transporter⁹⁴ bewirken einen völligen Verlust des tCr-Signals in der ¹H-MRS des Gehirns (Stokler 1997). Als Folge des CrT1-Defektes leiden Betroffene unter geistiger Retardierung, Epilepsie und schweren Störungen der Sprachentwicklung und Ausdrucksfähigkeit (Schulze 2003).

Eine orale Cr-Supplementation mit einer Dosis von 20 Gramm Cr-Monohydrat pro Tag über vier Wochen bei sechs gesunden Probanden bewirkte einen neunprozentigen Anstieg der tCr-Konzentration in der ¹H-MRS des Gehirns (Dechent 1999b). Bei vorhandenem CrT1-Defekt erreichte die Supplementation keine solche Konzentrationssteigerung (Cecil 2001, Schulze 2003).

93. Vgl. im Kapitel „2. 2. 2 Creatin“ den Abschnitt „Biochemie und Physiologie“ auf Seite 15.

94. Von dieser X-chromosomal lokalisierten Mutation sind der Cr-Transporter in der neuronalen Zellmembran (CrT1) wie auch der Cr-Transporter in der BHS betroffen.

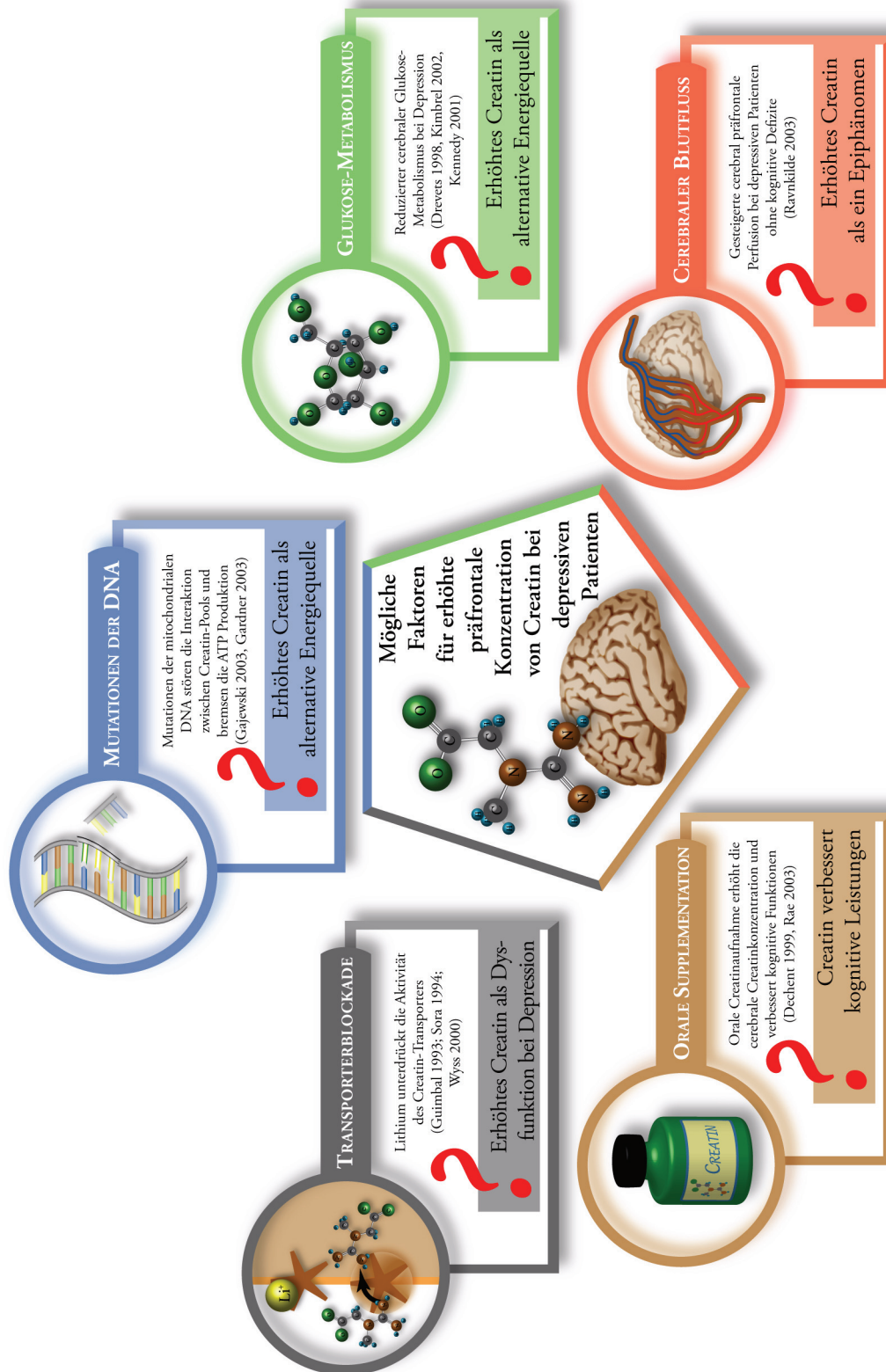


Abb. 5-20: Schematische Darstellung möglicher Faktoren für eine erhöhte präfrontale Cr-Konzentration bei unipolar depressiven Patienten

Vor diesem Hintergrund ist eine Steigerung des cerebralen Cr-Gehaltes bei depressiven Patienten durch den gesteigerten Transport von Cr über die BHS hinweg denkbar. Allerdings lässt sich nicht sagen, ob für eine intracerebrale Cr-Konzentrationserhöhung, wie wir sie gefunden haben, primär die systemische Verfügbarkeit von Cr im Serum oder die Aktivität der Cr-Transporter verantwortlich ist. In der vorliegenden Studie wurden leider keine Cr-Serum-Konzentrationen gemessen.

Walzel et al. beschreiben eine Verteilung von Cr auf drei verschiedene Kompartimente (Walzel 2002): das Blutserum, das Zytosol und die Mitochondrien. Diese Cr-Pools sind über die schon beschriebenen Cr-Transporter miteinander verbunden, sind jedoch untereinander nicht völlig ausgeglichen. Welches Kompartiment maßgeblich an der in der vorliegenden Studie beobachteten tCr-Konzentrationserhöhung beteiligt war, lässt sich nicht bestimmen. So wäre beispielsweise eine Anreicherung im mitochondrialen Pool denkbar. Mitochondrien sind, wie schon beschrieben, in der Lage, eine passagere ATP-Synthesereduktion mit Hilfe entsprechend hoher Reserven an PCr auszugleichen, die energiereiche Phosphate vom Ort der ATP-Produktion an die Stellen des ATP-Verbrauches transportieren (Wyss 2000). Darüber hinaus profitieren aber auch Mitochondrien selbst von erhöhten Cr-Spiegeln, die vor Ca^{2+} -induzierter Permeabilitätssteigerung und Öffnung von Ionenkanälen schützen – einem Vorgang, der in der Frühphase des Zelltodes in Gang kommt (Gellerich 2004, Walzel 2002). In Zellen, deren mitochondriale DNA eine Mutation enthält, ist die Interaktion zwischen den intrazellulären Kompartimenten hochenergetischer Phosphate wie ATP und PCr gestört (Gajewski 2003).

Ein Zugang, mitochondrialen Defekten im Hirngewebe auf die Spur zu kommen, besteht in der Analyse einer Biopsie der quergestreiften Skelettmuskulatur, deren mitochondriale Biochemie das mitochondriale Nervenzellmilieu widerspiegelt. Deshalb untersuchten Gardner et al., ob Veränderungen der mitochondrialen Funktionen im Muskel auch bei Patienten mit einer depressiven Störung⁹⁵ und ausgewählten Begleitsymptomen, die auch für mitochondriale Defekte symptomatisch sein können,⁹⁶ zu finden sein würden. Es zeigte sich, dass hohe Skalenergebnisse der Items „Psychasthenia“, „Somatic Anxiety“ und „Suspicion“ in der „Karolinska Scale of Personality“ hoch signifikant mit Deletionen in der mitochondrialen DNA und entsprechend niedriger ATP-Synthese korrelierten (Gardner 2003). Mitochondriale Dysfunktionen scheinen die Anfälligkeit für depressive Symptome zu erhöhen. Die Annahme, dass die ATP-Synthese im Rahmen einer Depression reduziert sein könnte, ist nur schwer mit den Resultaten der erhöh-

95. In die Studie schlossen Gardner et al. Patienten mit einer „Major Depressive Disorder“ nach DSM-IV ein.

96. Dazu zählten chronische Erschöpfung, Kopfschmerz, Tinnitus und rezidivierende Myalgien.

ten tCr-Konzentrationen bei Depression in der vorliegenden Studie vereinbar. Möglicherweise spiegeln sich in dieser Beobachtung Kompensationsmechanismen für Störungen der Mitochondrienfunktion bei Depression wider. Fortschritte im Verständnis mitochondrialer Funktion und Dysfunktion werden auch das Verständnis von Pathomechanismen der Depression verbessern.

6. 2. 2 Resultate bei übrigen Metaboliten

In den Analysen bezüglich der Metabolite Cho, mI und NAA finden sich insbesondere in den Subgruppen verschiedene tendenzielle Unterschiede, die noch nicht ausführlicher diskutiert worden sind. Diese Ergebnisse sind allerdings lediglich statistische Trends und fügen sich in kein schlüssiges Bild. Auf eine ausführlichere Betrachtung dieser inkonsistenten Resultate kann daher verzichtet werden.

6. 2. 3 Korrelationsanalysen

Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse haben aufgrund der verhältnismäßig geringen Fallzahl für diese Art der statistischen Untersuchung nur eine begrenzte Aussagekraft. Dennoch lassen sich die Daten mit der gegebenen Vorsicht interpretieren. In Tabelle 2-13 sticht insbesondere die Korrelation zwischen der Krankheitsdauer und der tCr-Konzentration ins Auge. Dieser Zusammenhang spiegelt recht gut die Ergebnisse der Diagnose-Subgruppenanalyse wider,⁹⁷ denn Patienten mit einer rezidivierenden depressiven Störung (ICD-10 F33) hatten naturgemäß einen längeren Krankheitsverlauf als Patienten mit einer ersten depressiven Episode (ICD-10 F32). In Abbildung 5-11 wird deutlich, dass die tCr-Konzentrationsreduktion im Laufe der Therapie in der Subgruppe F33 weniger stark ausgeprägt war als in Gruppe F32. Damit stehen die Korrelationskoeffizienten im Einklang, die besagen, dass mit wachsender Krankheitsdauer die tCr-Konzentrationsreduktion während der Therapie abnimmt und damit nach Therapie je länger die Krankheitsdauer währt, die tCr-Konzentration desto höher bleibt. Zu dieser Beobachtung liegen derzeit keine vergleichbaren Literaturzitate vor.

Vor dem Hintergrund des heutigen Wissens um NAA-Reduktion im Rahmen degenerativer Erkrankungen⁹⁸ sind auch die hoch signifikanten Korrelationen zwischen Alter und NAA-Messwerten plausibel, obwohl bisher noch tiefer gehendes Wissen um den Zusammenhang zwischen NAA-Konzentration und Depression fehlt. Mit steigendem Alter, so besagt die gefundene

97. Vgl. im Kapitel „5. 2. 2 c) Absolutquantifikation von Creatin“ den Abschnitt zur „Analyse der Diagnose-Subgruppen F32 und F33“ auf Seite 55.

98. Vgl. Kapitel „2. 2. 4 N-Acetyl-Aspartat“ ab Seite 21 und im Kapitel „6. 2. 1 b) Erklärungsmodelle“ Absatz auf Seite 74.

Korrelation, steigt auch die Differenz zwischen NAA-Konzentration an der Baseline und nach Therapie, so dass am Studienende mit wachsendem Alter die NAA-Konzentration um so niedriger liegt. Diese Beobachtung steht im Einklang mit organischen Befunden zu degenerativen Prozessen im Rahmen von Depressionen ([Rajkowska 1999](#)), wie auch, obwohl relativquantifizierend, mit Beobachtungen über reduzierte NAA/tCr-Quotienten bei Depression ([Winsberg 2000](#), [Chang 2003](#)). Diese Korrelation ließe vermuten, dass mit steigendem Alter, möglicherweise auch mit wachsender Anzahl depressiver Phasen, durch Depression verursachte organische Veränderungen im Gehirn umso stärker ins Gewicht fallen könnten. Obwohl die Korrelation zwischen NAA-Konzentration vor Therapie und dem SDS-Gesamtscore kein hoch signifikantes Niveau erreicht, so passt sie dennoch ins Bild: Je niedriger die NAA-Konzentration – gefallen mit Alter und eventuell Phasenzahl – desto schlechter, d. h. desto höher der Score, das Befinden und Selbsteinschätzung mittels SDS.

Die übrigen Korrelationen können aufgrund fehlender Signifikanzen in den Gruppenanalysen für mI und Cho als wenig aussagekräftig angesehen werden.

7 Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Studie analysierte mit Hilfe einer absolutquantifizierenden 3-T-¹H-MRS-Untersuchung metabolische Veränderungen bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen und untersuchte in Plazebo-kontrolliertem, doppelblindem Design mit parallelen Gruppen die antidepressive Wirkung von Inositol (18 g pro Tag) als Add-on-Therapie zu einer antidepressiven Behandlung mit Citalopram über einen Zeitraum von vier Wochen.

Die Studie konnte – entgegen der zu überprüfenden Hypothesen – keinen absolutquantifizierbaren mI-Konzentrationsunterschied zwischen Patienten und alters- und geschlechtsgematchten Kontrollpersonen feststellen. Die Inositol-Gabe hatte gegenüber Plazebo keinen additiven antidepressiven Effekt zu einer Medikation mit Citalopram (Dosis 20-60 mg). Die vierwöchige Inositol-Gabe erhöhte die präfrontale mI-Konzentration nicht signifikant gegenüber Plazebo.

Überraschenderweise zeigte sich jedoch zu Studienbeginn eine signifikant höhere tCr-Konzentration bei depressiven Patienten in beiden Hemisphären verglichen mit alters- und geschlechtsgematchten Kontrollpersonen. Im Laufe der Therapie sank die tCr-Konzentration der Patienten – statistisch als Trend ausgewiesen –, so dass am Studienende ein signifikanter Unterschied zu den gesunden Probanden nicht mehr feststellbar war. Die tCr-Konzentrationserhö-

hung war in beiden Patientensubgruppen (ICD-10-Diagnose: F32 und F33) signifikant, in der Subgruppe mit der Diagnose einer rezidivierenden Depression (ICD-10: F33) rechts frontal deutlicher. Der Konzentrationsabfall im Studienverlauf war hingegen lediglich in der Subgruppe F32 signifikant zu beobachten.

Die Subgruppe an Patienten, die auf die antidepressive Therapie ansprachen (Responder), wies zu Studienbeginn im Vergleich zu den Kontrollen links eine signifikant, rechts eine im Sinne eines Trends höhere tCr-Konzentration auf. Non-Responder zeigten nur in der rechten Hemisphäre einen statistischen Trend einer initialen tCr-Konzentrationserhöhung verglichen mit den Kontrollpersonen. Die tCr-Reduktion während der Therapie war in der Gruppe der Responder in der linken Hemisphäre als Trend messbar.

Die vorliegende Studie ist die erste, die mittels absolutquantifizierender ^1H -MRS bei Patienten mit depressiver Störung diese tCr-Konzentrationsveränderungen beobachtete. Weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen und einer möglichst zielsicheren Voxelplatzierung – die modernsten technischen Errungenschaften ausnutzend – sind nötig, um dieses Resultat zu verifizieren. Lassen sich die Beobachtungen dieser Studie bestätigen, so könnte dies zu einem tiefer gehenden Verständnis der Regulation des Energiehaushaltes sowie der hirnnorganischen Vorgänge im Rahmen einer depressiven Störung beitragen. Auf Basis der hier dargestellten Ergebnisse könnte eine Plazebo-kontrollierte Cr-Supplementationsstudie bei depressiven Patienten möglicherweise erfolgversprechend sein.

I Danksagung

In erster Linie gilt mein Dank Herrn Dr. Richard Frey, ohne dessen Ideen und tatkräftige Unterstützung diese Studie wohl kaum hätte zustande kommen können. Aus vielen Gesprächen mit ihm erwachsen immer wieder Anregungen, nicht zuletzt zur Interpretation der gewonnenen Daten.

Um nichts weniger möchte ich meiner Frau Dorothee ein riesiges Dankeschön sagen, die das Entstehen dieser Arbeit fortwährend begleitet, und mir nicht zuletzt tatkräftig bei der Endkorrektur des Textes geholfen hat.

An dieser Stelle möchte ich auch meinen Eltern herzlich danken, die mir über viele Jahre immer zur Seite gestanden und mich unterstützt haben. Nicht zuletzt verdanke ich Ihnen die Möglichkeit meines Studiums und damit auch die Existenz dieser Arbeit.

Herrn Dr. Stefan Gruber, der die physikalisch-technische Planung und Durchführung der Studie betreut hat, verdanke ich viel des für die Arbeit nötigen Hintergrundwissens zur Technologie der MRS.

Bei der grafischen Umsetzung der Illustrationen in dieser Arbeit hat Noa Croitoru-Weissman beratend zu Seite gestanden und grafisch stilistische Anregungen gegeben. Ihr beim Arbeiten mit Adobe Illustrator über die Schulter zu schauen, war der effizienteste Grundkurs im Umgang mit dieser Software und ermöglichte mir, die in dieser Publikation gezeigten Grafiken zu erstellen. Für diese Hilfe möchte ich mich herzlich bedanken.

Nicht zuletzt gilt mein Dank Dr. Hadya Nassan-Agha, deren anregende Ideen und Argumente viel zur Interpretation der Studiendaten beigetragen haben.

Herzlich danken möchte ich auch Univ. Professor Dr. Ewald Moser, der als wissenschaftlicher Leiter des Kompetenzzentrums Hochfeld-MR seitens der Medizinischen Physik für die notwendige technische und personelle Ausstattung, für finanzielle Ressourcen und die physikalisch-theoretischen Grundlagen des Projektes Sorge getragen hat.

Der Abteilung für Allgemeine Psychiatrie und ihrem Leiter o. Univ. Professor Dr. Dr. h. c. Siegfried Kasper möchte ich meinen Dank ausdrücken, denn ohne die Ressourcen der Abteilung wäre die vorliegende Studie wohl nie zustande gekommen.

Last but not least danke ich dem Fonds der Österreichischen Nationalbank, welcher einen Teil der Finanzierung übernommen hat.

II Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosin-Diphosphat
AGAT	L-Arginin-Amidino-transferase
ATP	Adenosin-Triphosphat
BHS	Blut-Hirn-Schranke
bzw.	beziehungsweise
C	Kohlenstoff
Ca ²⁺	Kalziumionen
ca.	zirka
cAMP	cyclo-Adenosin-Monophosphat
CDP	Cytidyldiphosphat
CHESS	Chemical-Shift-selektiv
Cho	Cholin
CK	Creatinkinase
Cl	Chlor
CoA	Coenzym A
CrT1	Creatin-Transporter 1
Cr	Creatin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
d. h.	das heißt
ECT	elektrokonvulsive Schocktherapie
EKT	Elektro-Konvulsions-Therapie
et al.	et altera
F	Fluor
FID	freie Induktionsabfall bzw. Free Induction Decay
FWHM	Full-Line-Width-At-Half-Maximum
GAMT	Guanodinoacetat-Methyltransferase
Gln	Glutamin
Glx	Glutamat
H	Wasserstoff
HAMD	Hamilton-Depressions-Skala
HF-Impuls	Hochfrequenzimpuls

¹ H-MRS	Protonen-Magnet-Resonanz-Spektroskopie
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Überarbeitung
IP ₃	Inositol-1,4,5-Trisphosphat
K	Kalium
MD	Major Depression
mI	<i>myo</i> -Inositol
MR	Magnet-Resonanz
MRS	Magnet-Resonanz-Spektroskopie
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
N	Stickstoff
Na	Natrium
NAA	N-Acetyl-Aspartat
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Nr.	Nummer
Non-Resp.	Non-Responder
n. s.	nicht signifikant
P	Phosphat
PCr	Phosphocreatin
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pfK	präfrontaler Kortex
PI	Phosphoinositol
PIP ₂	Phosphatidyl-4,5-Bisphosphat
PtdCho	Phosphatidylcholin
ROI	Region of Interest
Resp.	Responder
S.	Seite
SDS	Self-Rating-Depression-Skala
sI	<i>scyllo</i> -Inositol
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis bzw. Signal-Noise-Ratio
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences, Superior Performance Software System

SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer bzw. Selective Serotonine Reuptake Inhibitor
Std.abw.	Standardabweichung
STEAM	Stimulated Echo Acquisition Mode
tCr	Gesamt-Creatin
TE	Echozeit
TR	Wiederholungsintervall
u. a.	und andere
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
z. B.	zum Beispiel

III Einheiten

g	Gramm
Hz	Hertz
J	Joule
K	Kelvin
l	Liter
M	Molar (mol/l)
m	Meter
mol/kg ww	mol/Kilogramm Feuchtgewicht („wet weight“)
ppm	parts per million
s	Sekunden
T	Tesla
V	Volt
W	Watt

IV Abbildungsverzeichnis

Abb. 2-1:	Projektionsrichtung und Energieniveaus bei $I = \frac{1}{2}$	4
Abb. 2-2:	Makroskopische Magnetisierung M_z eines Spinensembles bei angelegtem äußeren Magnetfeld B_z	5
Abb. 2-3:	Präzessionsbewegung eines Kreisels als Modell der Magnetfeldrotation durch orthogonalen Störimpuls	6
Abb. 2-4:	Rotationsbewegung der makroskopischen Magnetisierung M_z	6
Abb. 2-5:	Vorgänge bei der Fourier-Transformation	8
Abb. 2-6:	Spektrum einer ^1H -MRS nach Fourieranalyse.	9
Abb. 2-7:	Interferenzbereich dreier Magnetfelder	11
Abb. 2-8:	Strukturformel von Cholin (Beyer 1998).	12
Abb. 2-9:	Biosynthese des Phosphatidylcholins.	13
Abb. 2-12:	Strukturformel von myo-Inositol (Beyer 1998).	18
Abb. 2-13:	Phosphoinositol-Kaskade und Inositol-Phosphoinositol- Metabolismus	19
Abb. 2-14:	Strukturformel für NAA (Baslow 1997)	21
Abb. 4-1:	Schematische Übersicht des Studiendesigns	25
Abb. 4-3:	Voxelplatzierung in der weißen Substanz des rechten und linken Frontallappens (axiale Schichtführung, T2- Gewichtung)	28
Abb. 4-2:	Beispiel eines im Rahmen der Studie erfassten Resonanzspektrums. Eingezeichnet sind nur die in der Studie eingehender untersuchten Substanzen.	27
Abb. 5-1:	Diagnose-Subgruppenanalyse der Cho-Konzentrationen	36
Abb. 5-2:	Diagramm der tCr-Konzentrationen der Gesamtgruppe in der Baselineuntersuchung.	37
Abb. 5-3:	Diagnose-Subgruppenanalyse der tCr-Konzentrationen	38
Abb. 5-4:	Diagnose-Subgruppenanalyse der mI-Konzentrationen.	39
Abb. 5-5:	Diagramm der NAA-Konzentrationen der Gesamtgruppe in der Baselineuntersuchung	40
Abb. 5-6:	Diagnose-Subgruppenanalyse der NAA-Konzentrationen	41
Abb. 5-7:	Verlauf der HAMD- und SDS-Scores im Studienzeitraum ($n = 20$).	45
Abb. 5-8:	Analyse der Depressionsscores im Subgruppenvergleich Inositol gegen Placebo	46
Abb. 5-9:	Diagnose-Subgruppenanalyse der Cho-Konzentrationen im Studienverlauf	52
Abb. 5-10:	Diagramm der tCr-Konzentrationen der Gesamtgruppe im Studienverlauf	54

Abb. 5-11:	Diagnose-Subgruppenanalyse der tCr-Konzentrationen im Studienverlauf	56
Abb. 5-12:	Subgruppenanalyse der tCr-Konzentrationen unter Inositol bzw. Plazebo im Studienverlauf.	57
Abb. 5-13:	Responder- und Non-Responder-Subgruppenanalyse der tCr-Konzentrationen im Studienverlauf	58
Abb. 5-14:	Diagnose-Subgruppenanalyse der mI-Konzentrationen im Studienverlauf	60
Abb. 5-15:	Subgruppenanalyse der mI-Konzentrationen unter Inositol bzw. Plazebo im Studienverlauf.	61
Abb. 5-16:	Responder- und Non-Responder-Subgruppenanalyse der mI-Konzentrationen im Studienverlauf	62
Abb. 5-17:	Diagnose-Subgruppenanalyse der NAA-Konzentrationen im Studienverlauf	64
Abb. 5-18:	Subgruppenanalyse der NAA-Konzentrationen unter Inositol bzw. Plazebo im Studienverlauf.	65
Abb. 5-19:	Responder- und Non-Responder-Subgruppenanalyse der NAA-Konzentrationen im Studienverlauf	66
Abb. 5-20:	Schematische Darstellung möglicher Faktoren für eine erhöhte präfrontale Cr-Konzentration bei unipolar depressiven Patienten	79

V Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1:	Spinquantenzahlen, magnetische Quantenzahlen und gyromagnetische Verhältniszahlen für ausgewählte Kerne .	3
Tabelle 2-2:	Studienkriterien	24
Tabelle 2-3:	Patientendaten zu Studienbeginn	32
Tabelle 2-4:	Baseline – Metabolitenkonzentrationen in der Patientengruppe	33
Tabelle 2-5:	Metabolitenkonzentrationen in der Kontrollgruppe.	34
Tabelle 2-6:	Relativquantifikation (gegenüber tCr) der Einzelmetabolite an der Baseline ⁴²	
Tabelle 2-7:	Patientendaten zu Studienende.	44
Tabelle 2-8:	Nach-Therapie-Metabolitenkonzentrationen in der Patientengruppe	47
Tabelle 2-9:	n-Anzahlen der Gruppen F32 und F33.	48
Tabelle 2-10:	n-Anzahlen der Gruppen Inositol und Plazebo	49
Tabelle 2-11:	n-Anzahlen der Gruppen Responder und Non-Responder. .	50
Tabelle 2-12:	Relativquantifikation der Einzelmetabolite zu tCr.	67
Tabelle 2-13:	Signifikante Ergebnisse der Korrelationsanalysen im Therapieverlauf depressiver Patienten	68

VI Literaturverzeichnis

- Babb 2004 Babb, S. M.; Ke, Y.; Lange, N.; Kaufman, M. J.; Renshaw, P. F. und Cohen, B. M. (2004): „Oral choline increases choline metabolites in human brain“, *Psychiatry Res* (Band 130), Nr. 1, S. 1-9 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14972364
- Baissant 2001 Braissant, O.; Henry, H.; Loup, M.; Eilers, B. und Bachmann, C. (2001): „Endogenous synthesis and transport of creatine in the rat brain: an in situ hybridization study“, *Brain Res Mol Brain Res* (Band 86), Nr. 1-2, S. 193-201 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11165387
- Balestrino 2002 Balestrino, M.; Lensman, M.; Parodi, M.; Perasso, L.; Rebaudo, R.; Melani, R.; Polenov, S. und Cupello, A. (2002): „Role of creatine and phosphocreatine in neuronal protection from anoxic and ischemic damage“, *Amino Acids* (Band 23), Nr. 1-3, S. 221-9 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12373542
- Baraban 1989 Baraban, J. M.; Worley, P. F. und Snyder, S. H. (1989): „Second messenger systems and psychoactive drug action: focus on the phosphoinositide system and lithium“, *Am J Psychiatry* (Band 146), Nr. 10, S. 1251-60 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2571304
- Baslow 1997 Baslow, M. H. (1997): „A review of phylogenetic and metabolic relationships between the acylamino acids, N-acetyl-L-aspartic acid and N-acetyl-L-histidine, in the vertebrate nervous system“, *J Neurochem* (Band 68), (Band 4), S. 1335-44 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9084403
- Belmaker 1995 Belmaker, R. H.; Bersudsky, Y.; Benjamin, J.; Agam, G.; Levine, J. und Kofman, O. (1995): „Manipulation of inositol-linked second messenger systems as a therapeutic strategy in psychiatry“, *Adv Biochem Psychopharmacol* (Band 49), S. 67-84 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7653335
- Berg 2003 Berg, J. M.; Tymocko, J. L. und Stryer, L.: „Biochemie“, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford ⁵2003 ISBN 3-8274-1303-6
- Berridge 1982 Berridge, M. J.; Downes, C. P. und Hanley, M. R. (1982): „Lithium amplifies agonist-dependent phosphatidylinositol responses in brain and salivary glands“, *Biochem J* (Band 206), Nr. 3, S. 587-95 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7150264
- Berridge 1989 Berridge, M. J. und Irvine, R. F. (1989): „Inositol phosphates and cell signalling“, *Nature* (Band 341), Nr. 6239, S. 197-205 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2550825

- Berry 2004 Berry, G. T.; Buccafusca, R.; Greer, J. J. und Eccleston, E. (2004): „Phosphoinositide deficiency due to inositol depletion is not a mechanism of lithium action in brain“, *Mol Genet Metab* (Band 82), Nr. 1, S. 87-92 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15110328
- Beyer 1998 Beyer, H.; Walter, W. und Francke, W.: „Lehrbuch der organischen Chemie“, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, Leipzig ²³1998 ISBN 3-7776-0808-4
- Bloch 1946 Bloch, F. W.; Hansen, W. W. und Packard, M. (1946): „Nuclear Induction“, *Phys Rev* (Band 69), S. 127
- Brand 1997 Brand, A.; Richter-Landsberg, C. und Leibfritz, D. (1997): „Metabolism of acetate in rat brain neurons, astrocytes and cocultures: metabolic interactions between neurons and glia cells, monitored by NMR spectroscopy“, *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* (Band 43), Nr. 5, S. 645-57 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9298588
- Burruss 2000 . . . Burruss, J. W.; Hurley, R. A.; Taber, K. H.; Rauch, R. A.; Norton, R. E. und Hayman, L. A. (2000): „Functional neuroanatomy of the frontal lobe circuits“, *Radiology* (Band 214), Nr. 1, S. 227-30 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10644129
- Cady 1990 Cady, E. B.: „Clinical magnetic resonance spectroscopy“, Plenum Press, New York, London 1990 ISBN 0-306-43449-0
- Cecil 2001 Cecil, K. M.; Salomons, G. S.; Ball, W. S., Jr.; Wong, B.; Chuck, G.; Verhoeven, N. M.; Jakobs, C. und DeGrauw, T. J. (2001): „Irreversible brain creatine deficiency with elevated serum and urine creatine: a creatine transporter defect?“, *Ann Neurol* (Band 49), Nr. 3, S. 401-4 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11261517
- Chang 2003 Chang, K.; Adleman, N.; Dienes, K.; Barnea-Goraly, N.; Reiss, A. und Ketter, T. (2003): „Decreased N-acetylaspartate in children with familial bipolar disorder“, *Biol Psychiatry* (Band 53), Nr. 11, S. 1059-65 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12788251
- Charles 1994 . . . Charles, H. C.; Lazeyras, F.; Krishnan, K. R.; Boyko, O. B.; Payne, M. und Moore, D. (1994): „Brain choline in depression: in vivo detection of potential pharmacodynamic effects of antidepressant therapy using hydrogen localized spectroscopy“, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (Band 18), Nr. 7, S. 1121-7 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7846284
- Chengapp 2000 . Chengappa, K. N.; Levine, J.; Gershon, S.; Mallinger, A. G.; Hardan, A.; Vagnucci, A.; Pollock, B.; Luther, J.; Battenfield, J.; Verfaillie, S. und Kupfer, D. J. (2000): „Inositol as an add-on treatment for bipolar depression“, *Bipolar Disord* (Band 2), Nr. 1, S. 47-55 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11254020

- Dechent 1999a. . Dechent, P.; Pouwels, J. und Frahm, J. (1999): „Neither short-term nor long-term administration of oral choline alters metabolite concentrations in human brain“, *Biol Psychiatry* (Band 46), Nr. 3, S. 406-11 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10435207
- Dechent 1999b. . Dechent, P.; Pouwels, J.; Wilken, B.; Hanefeld, F. und Frahm, J. (1999): „Increase of total creatine in human brain after oral supplementation of creatine-monohydrate“, *Am J Physiol* (Band 277), Nr. 3 Teil 2, S. R698-704 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10484486
- Derbyshire 1992 Derbyshire, W.: „Introduction to the physical basis of NMR“, in: Certaines, J. D. de; Bovée, W. M. M. J.; Podo, F. (Hgg.): „*Magnetic Resonance Spectroscopy in Biology and Medicine. Functional and Pathological Tissue Characterization*“, Pergamon Press, Oxford, New York, Seoul, Tokyo 1992, S. 3-30 ISBN 0-08-041018-9
- Drevets 1998 . . . Drevets, W. C. (1998): „Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia“, *Annu Rev Med* (Band 49), S. 341-61 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9509268
- Drevets 2002 . . . Drevets, W. C.; Bogers, W. und Raichle, M. E. (2002): „Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism“, *Eur Neuropsychopharmacol* (Band 12), Nr. 6, S. 527-44 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12468016
- Ende 2000 Ende, G.; Braus, D. F.; Walter, S.; Weber-Fahr, W. und Henn, F. A. (2000): „The hippocampus in patients treated with electroconvulsive therapy: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study“, *Arch Gen Psychiatry* (Band 57), Nr. 10, S. 937-43 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11015811
- Farcione 2002 . . Farchione, T. R.; Moore, G. J. und Rosenberg, D. R. (2002): „Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in pediatric major depression“, *Biol Psychiatry* (Band 52), Nr. 2, S. 86-92 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12113999
- Frahm 1989 Frahm, J.; Bruhn, H.; Gyngell, M. L.; Merboldt, K. D.; Hanicke, W. und Sauter, R. (1989): „Localized proton NMR spectroscopy in different regions of the human brain in vivo. Relaxation times and concentrations of cerebral metabolites“, *Magn Reson Med* (Band 11), Nr. 1, S. 47-63 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2747516
- Frey 1998. Frey, R.; Metzler, D.; Fischer, P.; Heiden, A.; Scharfetter, J.; Moser, E. und Kasper, S. (1998): „Myo-inositol in depressive and healthy subjects determined by frontal ¹H-magnetic resonance spectroscopy at 1.5 tesla“, *J Psychiatr Res* (Band 32), Nr. 6, S. 411-20 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9844958

- Gajewski 2003. . . Gajewski, C. D.; Yang, L.; Schon, E. A. und Manfredi, G. (2003): „New insights into the bioenergetics of mitochondrial disorders using intracellular ATP reporters“, *Mol Biol Cell* (Band 14), Nr. 9, S. 3628-35 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12972552
- Gardner 2003. . . Gardner, A.; Johansson, A.; Wibom, R.; Nennesmo, I.; von Döbeln, U.; Hagenfeldt, L. und Hallström, T. (2003): „Alterations of mitochondrial function and correlations with personality traits in selected major depressive disorder patients“, *J Affect Disord* (Band 76), Nr. 1-3, S. 55-68 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12943934
- Gellerich 2004. . . Gellerich, F. N.; Trumbeckaite, S.; Müller, T.; Deschauer, M.; Chen, Y.; Gizatullina, Z. und Zierz, S. (2004): „Energetic depression caused by mitochondrial dysfunction“, *Mol Cell Biochem* (Band 256-257), Nr. 1-2, S. 391-405 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14977198
- Grachev 2003. . . Grachev, I. D.; Ramachandran, T. S.; Thomas, P. S.; Szeverenyi, N. M. und Fredrickson, B. E. (2003): „Association between dorsolateral prefrontal N-acetyl aspartate and depression in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study“, *J Neural Transm* (Band 110), Nr. 3, S. 287-312 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12658377
- Grafman 2000. . . Grafman, J. (2000): „Conceptualizing functional neuroplasticity“, *J Commun Disord* (Band 33), Nr. 4, S. 345-55; quiz 355-6 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11001161
- Groenen 2003. . . Groenen, P. M.; Merkus, H. M.; Sweep, F. C.; Wevers, R. A.; Janssen, F. S. und Steegers-Theunissen, R. P. (2003): „Kinetics of myo-inositol loading in women of reproductive age“, *Ann Clin Biochem* (Band 40), Nr. Part 1, S. 79-85 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12542915
- Gruber 2003a. . . Gruber, S.; Frey, R.; Mlynarik, V.; Stadlbauer, A.; Heiden, A.; Kasper, S.; Kemp, G. J. und Moser, E. (2003): „Quantification of metabolic differences in the frontal brain of depressive patients and controls obtained by ¹H-MRS at 3 Tesla“, *Invest Radiol* (Band 38), Nr. 7, S. 403-8 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12821853
- Gruber 2003b. . . Gruber, S.; Mlynarik, V. und Moser, E. (2003): „High-resolution 3D proton spectroscopic imaging of the human brain at 3 T: SNR issues and application for anatomy-matched voxel sizes“, *Magn Reson Med* (Band 49), Nr. 2, S. 299-306 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12541250

- Guimbal 1993 . . Guimbal, C. und Kilimann, M. W. (1993): „A Na(+)-dependent creatine transporter in rabbit brain, muscle, heart, and kidney. cDNA cloning and functional expression“, *J Biol Chem* (Band 268), Nr. 12, S. 8418-21 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8473283
- Hamakawa 1998 Hamakawa, H.; Kato, T.; Murashita, J. und Kato, N. (1998): „Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the basal ganglia in patients with affective disorders“, *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (Band 248), Nr. 1, S. 53-8 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9561353
- Hamakawa 1999 Hamakawa, H.; Kato, T.; Shioiri, T.; Inubushi, T. und Kato, N. (1999): „Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the bilateral frontal lobes in patients with bipolar disorder“, *Psychol Med* (Band 29), Nr. 3, S. 639-44 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10405085
- Hamilton 1960. . Hamilton, M. (1960): „A rating scale for depression“, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (Band 23), S. 56-62 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14399272
- Hamilton 1967. . Hamilton, M. (1967): „Development of a rating scale for primary depressive illness“, *Br J Soc Clin Psychol* (Band 6), Nr. 4, S. 278-96 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6080235
- Henriksen 1995 . Henriksen, O. (1995): „In vivo quantitation of metabolite concentrations in the brain by means of proton MRS“, *NMR Biomed* (Band 8), Nr. 4, S. 139-48 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8771088
- Heun 1997 Heun, R.; Schlegel, S.; Graf-Morgenstern, M.; Tintera, J.; Gawehn, J. und Stoeter, P. (1997): „Proton magnetic resonance spectroscopy in dementia of Alzheimer type“, *Int J Geriatr Psychiatry* (Band 12), Nr. 3, S. 349-58 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9152720
- Holshous 1995. . Holshouser, B. A.; Komu, M.; Moller, H. E.; Zijlmans, J.; Kolem, H.; Hinshaw, D. B., Jr.; Sonninen, P.; Vermathen, P.; Heerschap, A. und Masur, H. (1995): „Localized proton NMR spectroscopy in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease: a multicenter pilot study“, *Magn Reson Med* (Band 33), Nr. 5, S. 589-94 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7596261
- Holtzmann 1989 Holtzman, D.; McFarland, E.; Moerland, T.; Koutcher, J.; Kushmerick, M. J. und Neuringer, L. J. (1989): „Brain creatine phosphate and creatine kinase in mice fed an analogue of creatine“, *Brain Res* (Band 483), Nr. 1, S. 68-77 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2706511

- Isaacks 1994 . . . Isaacks, R. E.; Bender, A. S.; Kim, C. Y.; Prieto, N. M. und Norenberg, M. D. (1994): „Osmotic regulation of myo-inositol uptake in primary astrocyte cultures“, *Neurochem Res* (Band 19), Nr. 3, S. 331-8 [URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8177373](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8177373)
- Kato 1992 Kato, T.; Takahashi, S.; Shioiri, T. und Inubushi, T. (1992): „Brain phosphorous metabolism in depressive disorders detected by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy“, *J Affect Disord* (Band 26), Nr. 4, S. 223-30 [URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1479134](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1479134)
- Kato 1994 Kato, T.; Takahashi, S.; Shioiri, T.; Murashita, J.; Hamakawa, H. und Inubushi, T. (1994): „Reduction of brain phosphocreatine in bipolar II disorder detected by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy“, *J Affect Disord* (Band 31), Nr. 2, S. 125-33 [URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8071475](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8071475)
- Kato 1995 Kato, T.; Shioiri, T.; Murashita, J.; Hamakawa, H.; Takahashi, Y.; Inubushi, T. und Takahashi, S. (1995): „Lateralized abnormality of high energy phosphate metabolism in the frontal lobes of patients with bipolar disorder detected by phase-encoded 31P-MRS“, *Psychol Med* (Band 25), Nr. 3, S. 557-66 [URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7480436](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7480436)
- Kaufman 2003 . . Kaufman, M. J.; Henry, M. E.; Frederick, B.; Hennen, J.; Villafuerte, R. A.; Stoddard, E. P.; Schmidt, M. E.; Cohen, B. M. und Renshaw, P. F. (2003): „Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome is associated with a rostral anterior cingulate choline metabolite decrease: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study“, *Biol Psychiatry* (Band 54), Nr. 5, S. 534-9 [URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12946882](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12946882)
- Kennedy 2001 . . Kennedy, S. H.; Evans, K. R.; Kruger, S.; Mayberg, H. S.; Meyer, J. H.; McCann, S.; Arifuzzman, A. I.; Houle, S. und Vaccarino, F. J. (2001): „Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression“, *Am J Psychiatry* (Band 158), Nr. 6, S. 899-905 [URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11384897](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11384897)
- Kimbrell 2002 . . Kimbrell, T. A.; Ketter, T. A.; George, M. S.; Little, J. T.; Benson, B. E.; Willis, M. W.; Herscovitch, P. und Post, R. M. (2002): „Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression“, *Biol Psychiatry* (Band 51), Nr. 3, S. 237-52 [URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11839367](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11839367)
- Klunk 1992 Klunk, W. E.; Panchalingam, K.; Moossy, J.; McClure, R. J. und Pettegrew, J. W. (1992): „N-acetyl-L-aspartate and other amino acid metabolites in Alzheimer's disease brain: a preliminary proton nuclear magnetic resonance study“, *Neurology* (Band 42), Nr. 8, S. 1578-85 [URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1353623](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1353623)

- Kocmur 1998. . . Kocmur, M.; Milcinski, M. und Budihna, N. V. (1998): „Evaluation of brain perfusion with technetium-99m bicisate single-photon emission tomography in patients with depressive disorder before and after drug treatment“, *Eur J Nucl Med* (Band 25), Nr. 10, S. 1412-4 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9818281
- Krestel 1990 . . . Krestel, E. (Hg.): „*Imaging Systems for Medical Diagnostics. Fundamentals and technical solutions*“, Siemens Aktiengesellschaft, Berlin, München 1990 ISBN 3-8009-1564-2
- Kreis 2002 Kreis, R.; Hofmann, L.; Kuhlmann, B.; Boesch, C.; Bossi, E. und Huppi, P. S. (2002): „Brain metabolite composition during early human brain development as measured by quantitative in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy“, *Magn Reson Med* (Band 48), Nr. 6, S. 949-58 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12465103
- Kumar 2002. . . . Kumar, A.; Thomas, A.; Lavretsky, H.; Yue, K.; Huda, A.; Curran, J.; Venkatraman, T.; Estanol, L.; Mintz, J.; Mega, M. und Toga, A. (2002): „Frontal white matter biochemical abnormalities in late-life major depression detected with proton magnetic resonance spectroscopy“, *Am J Psychiatry* (Band 159), Nr. 4, S. 630-6 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11925302
- Kusuma 2001. . . Kusumakar, V.; MacMaster, F. P.; Gates, L.; Sparkes, S. J. und Khan, S. C. (2001): „Left medial temporal cytosolic choline in early onset depression“, *Can J Psychiatry* (Band 46), Nr. 10, S. 959-64 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11816318
- Lanferma 1995 . Lanfermann, H.; Kugel, H.; Heindel, W.; Herholz, K.; Heiss, W. D. und Lackner, K. (1995): „Metabolic changes in acute and subacute cerebral infarctions: findings at proton MR spectroscopic imaging“, *Radiology* (Band 196), Nr. 1, S. 203-10 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7784568
- Leibfritz 1992 . . Leibfritz, D.: „Water Suppression“, in: Certaines, J. D. de; Bovée, W. M. M. J.; Podo, F. (Hgg.): „*Magnetic Resonance Spectroscopy in Biology and Medicine. Functional and Pathological Tissue Characterization*“, Pergamon Press, Oxford, New York, Seoul, Tokyo 1992, S. 149-68 ISBN 0-08-041018-9
- Levine 1993. . . . Levine, J.; Rapaport, A.; Lev, L.; Bersudsky, Y.; Kofman, O.; Belmaker, R. H.; Shapiro, J. und Agam, G. (1993): „Inositol treatment raises CSF inositol levels“, *Brain Res* (Band 627), Nr. 1, S. 168-70 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8293297
- Levine 1995. . . . Levine, J.; Barak, Y.; Gonzalves, M.; Szor, H.; Elizur, A.; Kofman, O. und Belmaker, R. H. (1995): „Double-blind, controlled trial of inositol treatment of depression“, *Am J Psychiatry* (Band 152), Nr. 5, S. 792-4 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7726322

- Levine 1997. . . . Levine, J. (1997): „Controlled trials of inositol in psychiatry“, *Eur Neuropsychopharmacol* (Band 7), Nr. 2, S. 147-55 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9169302
- Levine 1999. . . . Levine, J.; Mishori, A.; Susnosky, A.; Martin, M. und Belmaker, R. H. (1999): „Combination of inositol and serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depression“, *Biol Psychiatry* (Band 45), Nr. 3, S. 270-3 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10023500
- Löffler 2002. . . . Löffler, G. und Petrides, P. E.: „*Biochemie und Pathobiochemie*“, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 2002 ISBN 3-54-042295-1
- Lu 2004 Lu, Z. H.; Chakraborty, G.; Ledeen, R. W.; Yahya, D. und Wu, G. (2004): „N-Acetylaspartate synthase is bimodally expressed in microsomes and mitochondria of brain“, *Brain Res Mol Brain Res* (Band 122), Nr. 1, S. 71-8 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14992817
- Lyoo 2002 Lyoo, I. und Renshaw, P. F. (2002): „Magnetic resonance spectroscopy: current and future applications in psychiatric research“, *Biol Psychiatry* (Band 51), Nr. 3, S. 195-207 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11839362
- Majos 2003 Majos, C.; Alonso, J.; Aguilera, C.; Serrallonga, M.; Perez-Martin, J.; Acebes, J. J.; Arus, C. und Gili, J. (2003): „Proton magnetic resonance spectroscopy ((1)H MRS) of human brain tumours: assessment of differences between tumour types and its applicability in brain tumour categorization“, *Eur Radiol* (Band 13), Nr. 3, S. 582-91 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12594562
- Martinez 2004 . . Martinez-Bisbal, M. C.; Arana, E.; Marti-Bonmati, L.; Bonmati, L.; Molla, E. und Celda, B. (2004): „Cognitive impairment: classification by 1H magnetic resonance spectroscopy“, *Eur J Neurol* (Band 11), Nr. 3, S. 187-93 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15009164
- Michaelis 1993 . Michaelis, T.; Helms, G.; Merboldt, K. D.; Hanicke, W.; Bruhn, H. und Frahm, J. (1993): „Identification of Scyllo-inositol in proton NMR spectra of human brain in vivo“, *NMR Biomed* (Band 6), Nr. 1, S. 105-9 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8384468
- Miller 1991 Miller, B. L. (1991): „A review of chemical issues in 1H NMR spectroscopy: N-acetyl-L-aspartate, creatine and choline“, *NMR Biomed* (Band 4),)Nr. 2, S. 47-52 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1650241

- Miller 1996 . . . Miller, B. L.; Chang, L.; Booth, R.; Ernst, T.; Cornford, M.; Nikas, D.; McBride, D. und Jenden, D. J. (1996): „In vivo 1H MRS choline: correlation with in vitro chemistry/histology“, *Life Sci* (Band 58), Nr. 22, S. 1929-35 [URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8637421](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8637421)
- Miyake 1981 . . . Miyake, M.; Kakimoto, Y. und Sorimachi, M. (1981): „A gas chromatographic method for the determination of N-acetyl-L-aspartic acid, N-acetyl-alpha-aspartylglutamic acid and beta-citryl-L-glutamic acid and their distributions in the brain and other organs of various species of animals“, *J Neurochem* (Band 36), Nr. 3, S. 804-10 [URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7205274](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7205274)
- Moffett 1991 . . . Moffett, J. R.; Namboodiri, M. A.; Cangro, C. B. und Neale, J. H. (1991): „Immunohistochemical localization of N-acetylaspartate in rat brain“, *Neuroreport* (Band 2), Nr. 3, S. 131-4 [URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1768855](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1768855)
- Moore 1999 . . . Moore, C. M.; Breeze, J. L.; Kukes, T. J.; Rose, S. L.; Dager, S. R.; Cohen, B. M. und Renshaw, P. F. (1999): „Effects of myo-inositol ingestion on human brain myo-inositol levels: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study“, *Biol Psychiatry* (Band 45), Nr. 9, S. 1197-202 [URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10331112](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10331112)
- Moretti 2003 . . . Moretti, A.; Gorini, A. und Villa, R. F. (2003): „Affective disorders, antidepressant drugs and brain metabolism“, *Mol Psychiatry* (Band 8), Nr. 9, S. 773-85 [URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12931205](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12931205)
- Nakano 1998 . . . Nakano, M.; Ueda, H.; Li, J. Y.; Matsumoto, M. und Yanagihara, T. (1998): „Measurement of regional N-acetylaspartate after transient global ischemia in gerbils with and without ischemic tolerance: an index of neuronal survival“, *Ann Neurol* (Band 44), Nr. 3, S. 334-40 [URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9749599](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9749599)
- Nemets 2001 . . . Nemets, B.; Fux, M.; Levine, J. und Belmaker, R. H. (2001): „Combination of antidepressant drugs: the case of inositol“, *Hum Psychopharmacol* (Band 16), Nr. 1, Nr. 37-43, [URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12404596](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12404596)
- Obergries 2003 . . . Obergriesser, T.; Ende, G.; Braus, D. F. und Henn, F. A. (2003): „Long-term follow-up of magnetic resonance-detectable choline signal changes in the hippocampus of patients treated with electroconvulsive therapy“, *J Clin Psychiatry* (Band 64), Nr. 7, S. 775-80 [URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12934977](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12934977)
- Ohtsuki 2002 . . . Ohtsuki, S.; Tachikawa, M.; Takanaga, H.; Shimizu, H.; Watanabe, M.; Hosoya, K. und Terasaki, T. (2002): „The blood-brain barrier creatine transporter is a major pathway for supplying creatine to the brain“, *J Cereb Blood Flow Metab* (Band 22), Nr. 11, Nr. 1327-35, [URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12439290](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12439290)

- Paredes 1992 . . . Paredes, A.; McManus, M.; Kwon, H. M. und Strange, K. (1992): „Osmoregulation of Na(+)-inositol cotransporter activity and mRNA levels in brain glial cells“, *Am J Physiol* (Band 263), Nr. 6 Teil 1, S. C1282-8 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1476169
- Patel 1979 Patel, T. B. und Clark, J. B. (1979): „Synthesis of N-acetyl-L-aspartate by rat brain mitochondria and its involvement in mitochondrial/cytosolic carbon transport“, *Biochem J* (Band 184), Nr. 3, S. 539-46 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=540047
- Persky 2003 Persky, A.; Brazeau, G. A. und Hochhaus, G. (2003): „Pharmacokinetics of the dietary supplement creatine“, *Clin Pharmacokinet* (Band 42), Nr. 6, S. 557-74 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12793840
- Pfefferb 1999 . . . Pfefferbaum, A.; Adalsteinsson, E.; Spielman, D.; Sullivan, E. V. und Lim, K. O. (1999): „In vivo spectroscopic quantification of the N-acetyl moiety, creatine, and choline from large volumes of brain gray and white matter: effects of normal aging“, *Magn Reson Med* (Band 41), Nr. 2, S. 276-84 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10080274
- Pilcher 2003 Pilcher, H. R. (2003): „Drug research: the ups and downs of lithium“, *Nature* (Band 425), Nr. 6954, S. 118-20 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12968146
- Podo 1999 Podo, F. (1999): „Tumour phospholipid metabolism“, *NMR Biomed* (Band 12), Nr. 7, S. 413-39 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10654290
- Pouwels 1998 . . . Pouwels, P. J. und Frahm, J. (1998): „Regional metabolite concentrations in human brain as determined by quantitative localized proton MRS“, *Magn Reson Med* (Band 39), Nr. 1, S. 53-60 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9438437
- Powers 2003 Powers, M. E.; Arnold, B. L.; Weltman, A. L.; Perrin, D. H.; Mistry, D.; Kahler, D. M.; Kraemer, W. und Volek, J. (2003): „Creatine Supplementation Increases Total Body Water Without Altering Fluid Distribution“, *J Athl Train* (Band 38), Nr. 1, S. 44-50 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12937471
- Provencher 1993 . . . Provencher, S. W. (1993): „Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra“, *Magn Reson Med* (Band 30), Nr. 6, S. 672-9 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8139448
- Purcell 1946 Purcell, E. M.; Torrey, H. C. und Pound, R. V. (1946): „Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid“, *Phys Rev* (Band 69), S. 37-38

- Rae 2003 Rae, C.; Digney, A. L.; McEwan, S. R. und Bates, T. C. (2003): „Oral creatine monohydrate supplementation improves brain performance: a double-blind, placebo-controlled, cross-over trial“, *Proc R Soc Lond B Biol Sci* (Band 270), Nr. 1529, S. 2147-50 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14561278
- Rajkowska 1999 Rajkowska, G.; Miguel-Hidalgo, J. J.; Wei, J.; Dilley, G.; Pittman, S. D.; Meltzer, H. Y.; Overholser, J. C.; Roth, B. L. und Stockmeier, C. A. (1999): „Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression“, *Biol Psychiatry* (Band 45), Nr. 9, S. 1085-98 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10331101
- Ravnskilde 2002 . Ravnskilde, B.; Videbech, P.; Clemmensen, K.; Egander, A.; Rasmussen, N. A. und Rosenberg, R. (2002): „Cognitive deficits in major depression“, *Scand J Psychol* (Band 43), Nr. 3, S. 239-51 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12184479
- Ravnskilde 2003 . Ravnskilde, B.; Videbech, P.; Clemmensen, K.; Egander, A.; Rasmussen, N. A.; Gjedde, A.; Rosenberg, R. und Gade, A. (2003): „The Danish PET/ depression project: cognitive function and regional cerebral blood flow“, *Acta Psychiatr Scand* (Band 108), Nr. 1, S. 32-40 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12807375
- Rawson 2003 . . . Rawson, E. S. und Volek, J. S. (2003): „Effects of creatine supplementation and resistance training on muscle strength and weightlifting performance“, *J Strength Cond Res* (Band 17), Nr. 4, S. 822-31 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14636102
- Renshaw 1997 . . Renshaw, P. F.; Lafer, B.; Babb, S. M.; Fava, M.; Stoll, A. L.; Christensen, J. D.; Moore, C. M.; Yurgelun-Todd, D. A.; Bonello, C. M.; Pillay, S. S.; Rothschild, A. J.; Nierenberg, A. A.; Rosenbaum, J. F. und Cohen, B. M. (1997): „Basal ganglia choline levels in depression and response to fluoxetine treatment: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study“, *Biol Psychiatry* (Band 41), Nr. 8, S. 837-43 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9099409
- Ross 1991 Ross, B. D. (1991): „Biochemical considerations in 1H spectroscopy. Glutamate and glutamine; myo-inositol and related metabolites“, *NMR Biomed* (Band 4), Nr. 2, S. 59-63 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1677586
- Ross 2004 Ross, A. J. und Sachdev, P. S. (2004): „Magnetic resonance spectroscopy in cognitive research“, *Brain Res Brain Res Rev* (Band 44), Nr. 2-3, S. 83-102 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15003387
- Rumpel 2003 . . . Rumpel, H.; Lim, W. E.; Chang, H. M.; Chan, L. L.; Ho, G. L.; Wong, M. C. und Tan, K. P. (2003): „Is myo-inositol a measure of glial swelling after stroke? A magnetic resonance study“, *J Magn Reson Imaging* (Band 17), Nr. 1, S. 11-9 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12500270

- Sartorius 2003 . . Sartorius, A.; Vollmayr, B.; Neumann-Haefelin, C.; Ende, G.; Hoehn, M. und Henn, F. A. (2003): „Specific creatine rise in learned helplessness induced by electroconvulsive shock treatment“, *Neuroreport* (Band 14), Nr. 17, S. 2199-201 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14625447
- Schapiro 2004 . . Schapiro, M.; Cecil, K. M.; Doescher, J.; Kiefer, A. M. und Jones, B. V. (2004): „MR imaging and spectroscopy in juvenile Huntington disease“, *Pediatr Radiol* (elektronische Vorabpublikation) URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15042332
- Schulze 2003 . . . Schulze, A. (2003): „Creatine deficiency syndromes“, *Mol Cell Biochem* (Band 244), Nr. 1-2, S. 143-50 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12701824
- Shonk 1995 Shonk, T. K.; Moats, R. A.; Gifford, P.; Michaelis, T.; Mandigo, J. C.; Izumi, J. und Ross, B. D. (1995): „Probable Alzheimer disease: diagnosis with proton MR spectroscopy“, *Radiology* (Band 195), Nr. 1, S. 65-72 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7892497
- Soares 1997a . . . Soares, J. C. und Mann, J. J. (1997): „The anatomy of mood disorders – review of structural neuroimaging studies“, *Biol Psychiatry* (Band 41), Nr. 1, S. 86-106 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8988799
- Soares 1997b . . . Soares, J. C. und Mann, J. J. (1997): „The functional neuroanatomy of mood disorders“, *J Psychiatr Res* (Band 31), Nr. 4, S. 393-432 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9352470
- Sonawalla 1999 . Sonawalla, S. B.; Renshaw, P. F.; Moore, C. M.; Alpert, J. E.; Nierenberg, A. A.; Rosenbaum, J. F. und Fava, M. (1999): „Compounds containing cytosolic choline in the basal ganglia: a potential biological marker of true drug response to fluoxetine“, *Am J Psychiatry* (Band 156), Nr. 10, S. 1638-40 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10518178
- Sora 1994. Sora, I.; Richman, J.; Santoro, G.; Wei, H.; Wang, Y.; Vanderah, T.; Horvath, R.; Nguyen, M.; Waite, S. und Roeske, W. R. (1994): „The cloning and expression of a human creatine transporter“, *Biochem Biophys Res Commun* (Band 204), Nr. 1, S. 419-27 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7945388
- Speer 2004. Speer, O.; Neukomm, L. J.; Murphy, R. M.; Zanolli, E.; Schlattner, U.; Henry, H.; Snow, R. J. und Wallimann, T. (2004): „Creatine transporters: a reappraisal“, *Mol Cell Biochem* (Band 256-257), Nr. 1-2, S. 407-24 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14977199

- Spisni 1992 Spisni, A.: „1D Spectrum Analysis“, in: Certaines, J. D. de; Bovée, W. M. M. J.; Podo, F. (Hgg.): „*Magnetic Resonance Spectroscopy in Biology and Medicine. Functional and Pathological Tissue Characterization*“, Pergamon Press, Oxford, New York, Seoul, Tokyo 1992, S. 31-58 ISBN 0-08-041018-9
- Stadlbauer 2004. Stadlbauer, A.; Moser, E.; Gruber, S.; Buslei, R.; Nimsky, C.; Fahlbusch, R. und Ganslandt, O. (2004): „Improved delineation of brain tumors: an automated method for segmentation based on pathologic changes of (1)H-MRSI metabolites in gliomas“, *Neuroimage* (Band 23), Nr. 2, S. 454-61 [URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15488395](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15488395)
- Steingard 2000. . Steingard, R. J.; Yurgelun-Todd, D. A.; Hennen, J.; Moore, J. C.; Moore, C. M.; Vakili, K.; Young, A. D.; Katic, A.; Beardslee, W. R. und Renshaw, P. F. (2000): „Increased orbitofrontal cortex levels of choline in depressed adolescents as detected by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy“, *Biol Psychiatry* (Band 48), Nr. 11, S. 1053-61 [URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11094138](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11094138)
- Stokler 1997 . . . Stockler-Ipsiroglu, S. (1997): „Creatine deficiency syndromes: a new perspective on metabolic disorders and a diagnostic challenge“, *J Pediatr* (Band 131), Nr. 4, S. 510-1 [URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9386648](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9386648)
- Stromberg 2003. Stromberger, C.; Bodamer, O. und Stockler-Ipsiroglu, S. (2003): „Clinical characteristics and diagnostic clues in inborn errors of creatine metabolism“, *J Inherit Metab Dis* (Band 26), Nr. 2-3, S. 299-308 [URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12889668](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12889668)
- Tallan 1956 Tallan, H. H.; Moore, S. und Stein, W. H. (1956): „N-Acetyl-L-aspartic acid in brain“, *J Biol Chem* (Band 219), Nr. 1, S. 257-64 [URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=13295277](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=13295277)
- Tallan 1957 Tallan, H. H. (1957): „Studies on the distribution of N-acetyl-L-aspartic acid in brain“, *J Biol Chem* (Band 224), Nr. 1, S. 41-5 [URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=13398385](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=13398385)
- Tsai 1995 Tsai, G. und Coyle, J. T. (1995): „N-acetylaspargate in neuropsychiatric disorders“, *Prog Neurobiol* (Band 46), Nr. 5, S. 531-40 [URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8532851](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8532851)
- Urenjak 1993 . . . Urenjak, J.; Williams, S. R.; Gadian, D. G. und Noble, M. (1993): „Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types“, *J Neurosci* (Band 13), Nr. 3, S. 981-9 [URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8441018](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8441018)

- Vythilingam 2003 Vythilingam, M.; Charles, H. C.; Tupler, L. A.; Blitchington, T.; Kelly, L. und Krishnan, K. R. (2003): „Focal and lateralized subcortical abnormalities in unipolar major depressive disorder: an automated multivoxel proton magnetic resonance spectroscopy study“, *Biol Psychiatry* (Band 54), Nr. 7, S. 744-50 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14512215
- Wallimann 2004 Wallimann, T. (Version vom 12.08.2004): „Kreatin-Supplementation: Positive Wirkung auf den Organismus und mögliche Hilfstherapie für Patienten mit verschiedenen neuro-muskulären, neuro-degenerativen und altersbedingten Erkrankungen.“, (elektronische Veröffentlichung auf dem Server der ETH Zürich) URL: http://icbxs.ethz.ch/members/creatine/creatine_supplementation.html#Deutsch.
- Walzel 2002. . . . Walzel, B.; Speer, O.; Zanolta, E.; Eriksson, O.; Bernardi, P. und Wallimann, T. (2002): „Novel mitochondrial creatine transport activity. Implications for intracellular creatine compartments and bioenergetics“, *J Biol Chem* (Band 277), Nr. 40, S. 37503-11 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12145274
- Warber 2002 . . . Warber, J. P.; Tharion, W. J.; Patton, J. F.; Champagne, C. M.; Mitotti, P. und Lieberman, H. R. (2002): „The effect of creatine monohydrate supplementation on obstacle course and multiple bench press performance“, *J Strength Cond Res* (Band 16), Nr. 4, S. 500-8 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12423177
- Winsberg 2000 . Winsberg, M. E.; Sachs, N.; Tate, D. L.; Adalsteinsson, E.; Spielman, D. und Ketter, T. A. (2000): „Decreased dorsolateral prefrontal N-acetyl aspartate in bipolar disorder“, *Biol Psychiatry* (Band 47), Nr. 6, S. 475-81 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10715353
- Wyss 2000 Wyss, M. und Kaddurah-Daouk, R. (2000): „Creatine and creatinine metabolism“, *Physiol Rev* (Band 80), Nr. 3, S. 1107-213 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10893433
- Wyss 2002 Wyss, M. und Schulze, A. (2002): „Health implications of creatine: can oral creatine supplementation protect against neurological and atherosclerotic disease?“, *Neuroscience* (Band 112), Nr. 2, S. 243-60 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12044443
- Zaffaroni 2003. . Zaffaroni, M. (2003): „Biological indicators of the neurodegenerative phase of multiple sclerosis“, *Neurol Sci* (Band 24 Supplement 5), S. S279-82 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14652789
- Zung 1965 Zung, W. W. (1965): „A Self-Rating Depression Scale“, *Arch Gen Psychiatry* (Band 12), S. 63-70 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14221692

Zung 1972 Zung, W. W. (1972): „The Depression Status Inventory: an adjunct to the Self-Rating Depression Scale“, *J Clin Psychol* (Band 28), Nr. 4, S. 539-43
URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=5080837

VII Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Diese Arbeit wurde bisher noch nicht anderweitig als Dissertation eingereicht oder veröffentlicht. Sie stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar.

Wien, den 15. Oktober 2004

Lutz Reinfried

VIII Lebenslauf

11.09.1972	als erstes Kind der Eheleute Dr. Klaus und Ria Reinfried in Freiberg geboren
1979-1989	Polytechnische Oberschule Clara-Zetkin, Freiberg
1989	Eintritt ins Gymnasium Hebbelschule, Kiel
1990-1992	Melanchton-Gymnasium, Bretten, Abitur
1992-1994	Medizinstudium bis zum Physikum an der Christian-Albrechts-Universität, Kiel
1993-1994	Beginn eines Magisterstudiums zur neueren und neuesten Geschichte und der evangelischen Theologie
1994-1996	Unterbrechung des Studiums für den Zivildienst im Allgemeinchirurgischen OP der Charité, Berlin
1996-2001	Fortsetzung der Studiengänge der Medizin, der Geschichte und Theologie an der Humboldt-Universität, Berlin
1999	Praktikum in der Lokalredaktion der „Berliner Zeitung“
1999-2000	Einjährige Arbeit an verschiedenen Abteilungen am AKH der Medizinischen Universität Wien im Rahmen des „Praktischen Jahres“
2001	3. Staatsexamen im Fach Medizin an der Christian-Albrechts-Universität, Kiel
seit 1999	wissenschaftliche Mitarbeit an Projekten und Publikationen der Klinischen Abteilung für Allgemeine Psychiatrie (Leitung Prof. Dr. Siegfried Kasper) der Universitätsklinik für Psychiatrie der Medizinischen Universität Wien
seit 2000	regelmäßige fachjournalistische Tätigkeit als freier Mitarbeiter in den Medien des Verlages der „Ärztewoche“, Österreich
seit 2001	journalistische und fotografische Veröffentlichungen im wöchentlichen Nachrichtenmagazin „profil“, Österreich, vornehmlich im Ressort Wissenschaft
seit 2002	privatrechliche Anstellung als Assistenzarzt an der Klinischen Abteilung für Allgemeine Psychiatrie (Leitung Prof. Dr. Siegfried Kasper) der Universitätsklinik für Psychiatrie der Medizinischen Universität Wien, klinische Tätigkeit auf der psychiatrischen Intensivstation 04c, in der Abteilung Z6 für psychiatrisch kranke Untersuchungshäftlinge nach §429.4 bzw. §21 StGB (Leitung

- Dr. Eva Resinger) der Justizanstalt Josefstadt, Betreuung von Drogenpatienten in der Justizanstalt Josefstadt und in der Forensischen Drogenambulanz des AKH.
- seit 2002 Entwicklung, Programmierung und Betreuung eines elektronischen Datenbanksystems zur Dokumentation der medizinischen Untersuchung und Betreuung von Patienten im Rahmen der Forensischen Drogenambulanz, der stationären Therapieeinrichtung Schweizerhaus Hadersdorf und bei wissenschaftlichen Studien
- seit 2002 Vorträge zu aktuellen Projekten im Rahmen wissenschaftlicher Kongresse wie beispielsweise dem Seminar für Biologische Psychiatrie in Oberlech
- seit 2003 ärztliche Begleitung von Patienten auf Flügen der Internationalen Flugrettung Austria
- 2004 Erfolgreicher Abschluss eines Notarzt-Ausbildungskurses der ARGE Salzburg
- 2004 Abschluss der Ausbildung im Rahmen des AIP, Approbation zum Arzt, Fortführung der Facharztausbildung